



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA  
Y SALUD PÚBLICA**

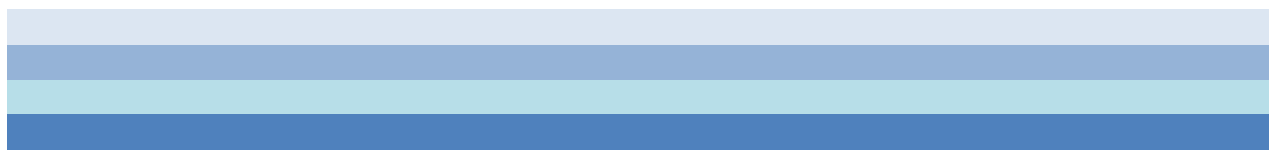


**TESIS DOCTORAL**

**DIFERENCIAS DE GÉNERO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y  
SUS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN ESPECIAL REFERENCIA A LA  
HIPERTENSION Y LA OBESIDAD**

**M<sup>a</sup> Teresa Gijón Conde**

**Junio 2015**



**Directores de tesis:**

-José Ramón Banegas

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública

Universidad Autónoma de Madrid

-Auxiliadora Graciani

Profesora de Medicina Preventiva y Salud Pública

Universidad Autónoma de Madrid

**Doctorando:**

Teresa Gijón Conde

**Agradecimientos:**

-A José Ramón Banegas, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Madrid, por su gran ayuda en la elaboración de esta tesis, sus interminables correcciones y la amistad que me ha transmitido en todo momento.

-A Auxiliadora Graciani, Profesora de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Madrid, por su apoyo incondicional y la confianza y amistad que me ha transmitido siempre.

**Dedicatoria:** A mi marido John Swan por su apoyo incondicional. Las numerosas horas dedicadas a esta tesis eran tuyas, nunca las reclamó y siempre me animó a seguir.  
A mi padre q.e.p.d. a quien le hubiera hecho mucha ilusión.

# INDICE

TEMAS	página
<b>Justificación.....</b>	<b>6-9</b>
<b>Objetivos y Metodología general.....</b>	<b>10-12</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>13-15</b>
<b>Trabajo 1.....</b>	<b>16-31</b>
<i>Enfermedad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial:</i>	
<i>Diferencias por género a partir de 100.000 historias</i>	
Bibliografía.....	32-36
<b>Trabajo 2.....</b>	<b>37-51</b>
<i>Adecuación del tratamiento anticoagulante y diferencias por género en</i>	
<i>pacientes hipertensos con fibrilación auricular</i>	
Bibliografía.....	52-54
<b>Trabajo 3.....</b>	<b>55-72</b>
<i>Demografía de la hipertensión arterial resistente y características</i>	
<i>clínicas en 6292 pacientes en atención primaria</i>	
Bibliografía.....	73-77
<b>Trabajo 4.....</b>	<b>78-95</b>
<i>Impacto de la monitorización ambulatoria de presión arterial en el</i>	
<i>control de los hipertensos no tratados, infratratados y resistentes</i>	
<i>en población mayor en España</i>	
Bibliografía.....	96-100
<b>Trabajo 5.....</b>	<b>101-119</b>
<i>Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar</i>	
<i>anormalidad cardiometabólica en la población española</i>	
Bibliografía.....	120-125

**Conclusiones.....**126-128

**Anexo 1.....**129-162

*Publicaciones de los trabajos 1 al 54*

**Anexo 2.....**163-167

*Editoriales sobre los trabajos*

## Justificación

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad en el mundo Occidental <sup>1,2</sup>. En Europa se estima que el 55% de las muertes en mujeres y el 43% en varones son atribuibles a ECV, especialmente la cardiopatía isquémica y el ictus. En España la mortalidad por ECV representa el 28% del total de defunciones en varones y 36% en mujeres, siendo la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en varones tras los tumores <sup>3,4</sup>. La prevalencia de ECV aumenta con la edad y en la mujer debuta unos 10 años después que en el varón, con lo que el aumento de la esperanza de vida, especialmente en mujeres, incrementa la proporción de las mismas con ECV <sup>5</sup>. La falta de apreciación de la prevalencia real de ECV en la mujer puede contribuir al infradiagnóstico e infratratamiento. Basado en este hecho, en los últimos años se han promovido campañas y registros específicos para evaluar estas diferencias, concluyendo que la mujer tiene un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable que el varón, tanto en las características clínicas como en el enfoque diagnóstico, medidas terapéuticas y pronóstico, con uso subóptimo de tratamientos farmacológicos, pruebas diagnósticas o medidas intervencionistas <sup>2,6</sup>.

Al analizar los diferentes factores que pueden explicar la mayor mortalidad por ECV en la mujer, se aprecia la existencia de factores socioculturales, biológicos y científicos. En la actualidad, todavía existe la sesgada percepción de que la mujer se encuentra «protegida» de la ECV. Sin embargo, la evidencia muestra que en la actualidad la mortalidad por ECV es ligeramente superior en mujeres, siendo la cardiopatía isquémica la primera causa de mortalidad en varones y la enfermedad cerebrovascular la primera causa de mortalidad en mujeres <sup>3,4</sup>.

Es previsible que el envejecimiento progresivo de la población, a expensas fundamentalmente de una mayor expectativa de vida de las mujeres, origine un aumento

de la mortalidad femenina por ECV en las próximas décadas.

Las guías de práctica clínica recomiendan intensificar las medidas de prevención y control de los factores de riesgo en personas con ECV <sup>7-9</sup>. Sin embargo uno de los principales problemas para identificar el riesgo cardiovascular en la mujer es que la evidencia para la elaboración de dichas guías de prevención cardiovascular y de las diferentes tablas de estratificación de riesgo cardiovascular, se ha extrapolado de estudios realizados con una población mayoritariamente masculina <sup>2,10</sup>.

La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo cardiovascular y constituye en la actualidad un grave problema de salud pública debido a su alta prevalencia y a sus consecuencias sobre la morbimortalidad cardiovascular <sup>11-14</sup>. En España la prevalencia de hipertensión es alta y aumenta con la edad, alrededor de 35% en población general española <sup>15</sup>, alcanzando el 68% en los mayores de 60 años <sup>16</sup>. El estudio de las características de la enfermedad cardiovascular en la hipertensión arterial y sus diferencias por género, así como de algunos aspectos como la hipertensión de difícil control, el impacto de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) sobre su control, y el estudio de las diferencias por género de la prevención de la enfermedad cerebrovascular en la mujer con fibrilación auricular, que es consecuencia de la hipertensión arterial, pueden ayudar a profundizar en el conocimiento de la epidemiología clínica de la hipertensión.

Otro de los factores de riesgo más incidente y con incremento progresivo de su prevalencia en los últimos años es el exceso de peso y la obesidad. La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que constituye un problema de salud pública. La obesidad es una enfermedad metabólica crónica con riesgo cardiovascular asociado y una morbimortalidad aumentada <sup>17, 18</sup>. Actualmente el sobrepeso y la obesidad se consideran tan importantes como otros factores de riesgo clásicos relacionados con la

enfermedad coronaria. El tejido adiposo no sólo actúa como almacén, sino que sintetiza y libera a la sangre numerosas hormonas relacionadas con el metabolismo de principios inmediatos y la regulación de la ingesta. Asimismo, la obesidad se asocia a numerosos factores de riesgo cardiovasculares como la dislipidemia, la hipertensión, la diabetes, marcadores inflamatorios y estado protrombótico. La relación entre la obesidad central y la enfermedad cardiovascular es compleja. Algunos investigadores creen que se trata de una relación indirecta mediada por otras patologías asociadas (diabetes, hipertensión y dislipidemia). Otros, sin embargo, creen que la obesidad es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. La prevalencia de obesidad tanto general como abdominal es alta en España, ya que afecta a casi el 23% y 36% de la población general<sup>19</sup> respectivamente. Así mismo la proporción de obesidad general y abdominal se incrementa con la edad y afecta al 35% y 62% de las personas mayores de 65 años<sup>19</sup>.

Además, la obesidad visceral junto con la insulinoresistencia son factores favorecedores de diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular. El tejido adiposo es biológicamente activo y produce moléculas y citocinas que facilitan un ambiente protrombótico y proinflamatorio. Una de las sustancias originadas en el tejido adiposo es la leptina, un péptido descrito en 1994 que es sintetizado por los adipocitos y cuya concentración sérica refleja el depósito energético del organismo<sup>20</sup>. La leptina actúa sobre los receptores hipotalámicos e influye en la expresión de diferentes neuropeptidos que regulan el balance energético, disminuyendo la ingesta e incrementando el gasto energético y el tono simpático en respuesta al aumento de peso en situación normal. Existen escasos estudios en España que analicen los niveles de leptina plasmática y su relación con la obesidad, la hipertensión y otros factores de riesgo cardiometabólico. A nivel internacional existen datos norteamericanos sobre



niveles de leptina basados en la encuesta NHANES, que relaciona los niveles de leptina con las diferentes etnias americanas y la obesidad <sup>21</sup>.

Debido a la importante prevalencia y consecuencias de la hipertensión arterial y la obesidad, parece necesario investigar algunos aspectos más concretos de éstas en relación con las diferencias de género de las diferentes manifestaciones de la ECV y sus factores de riesgo asociados. En el presente proyecto se plantea investigar la prevalencia y diferencias por género de la ECV en la hipertensión arterial, así como analizar la prevalencia, características clínicas y demográficas de la hipertensión arterial resistente o hipertensión de difícil control, y el impacto potencial de la tecnología MAPA sobre el grado de control de estos hipertensos. En relación con una consecuencia de la hipertensión arterial, como es la presencia de fibrilación auricular, se plantea conocer las diferencias por género en la adecuación del tratamiento anticoagulante en pacientes hipertensos con fibrilación auricular en atención primaria. En relación con la obesidad, se plantea analizar la relación de los niveles de leptina, que es una hormona relacionada con la obesidad y sus complicaciones, con factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables, dado el aumento progresivo de la obesidad y la enfermedad cardiovascular en España y la escasez de datos a nivel poblacional. Así mismo, se plantea conocer los puntos de corte de leptina en población española predictores de anormalidad cardiometabólica.

## Objetivos

1. Conocer la tipología de la enfermedad cardiovascular, el tratamiento y el cumplimiento de objetivos terapéuticos en varones y mujeres hipertensos atendidos en atención primaria.
2. Conocer las diferencias por género en la adecuación del tratamiento anticoagulante en pacientes hipertensos con fibrilación auricular en atención primaria en base a las escalas de estratificación de riesgo de ictus.
3. Analizar la prevalencia, características clínicas y demográficas de la hipertensión arterial resistente y sus diferencias por género en pacientes hipertensos atendidos en atención primaria.
4. Estimar el impacto de la monitorización ambulatoria de la presión arterial sobre el grado de control de hipertensos tratados y resistentes al tratamiento.
5. Conocer los niveles de leptina en la población española, las diferencias por género y su asociación a factores de riesgos cardiovasculares modificables y no modificables.
6. Conocer los puntos de corte de leptina para establecer anormalidad cardiometabólica en varones y mujeres.

## **Metodología general**

### **Hipótesis**

1. Existen diferencias por género en la prevalencia y distribución de las diferentes enfermedades cardiovasculares en los pacientes con hipertensión arterial.
2. Existen diferencias por género en la adecuación del tratamiento anticoagulante en pacientes hipertensos con fibrilación auricular en atención primaria.
3. Existen diferencias por género en la prevalencia y características clínicas de los pacientes con hipertensión resistente aparente en atención primaria.
4. Existe diferente proporción de control de la presión arterial en sujetos hipertensos y resistentes al tratamiento con monitorización ambulatoria de la presión arterial comparados con la medición convencional.
5. Existen diferencias por género en la distribución de los niveles de leptina y en su asociación con factores de RCV modificables y no modificables en población general en España.
6. Los valores de leptina pueden ayudar en la predicción del riesgo cardiometabólico en población general española.

## **Metodología**

-Para contrastar las 3 primeras hipótesis se utilizaron datos procedentes de las historias clínicas de pacientes hipertensos atendidos en atención primaria en la antigua área 6ª de Madrid, en las que se recogieron datos de factores de riesgo cardiovascular, de codificación diagnóstica de las diferentes enfermedades cardiovasculares según clasificación CIAP2, que es la usada en atención primaria, datos de laboratorio, control de presión arterial y tratamientos farmacológicos.

-Para contrastar la cuarta, quinta y sexta hipótesis se utilizaran datos del estudio ENRICA con metodología previamente descrita<sup>22</sup>, que incluyó aplicación de MAPA en una submuestra de pacientes; se realizó un análisis por género y por comunidades autónomas españolas para ver la asociación de los niveles de leptina con factores de riesgo cardiovascular, en especial relación con la obesidad y la hipertensión arterial. Así mismo con dicha base de datos se calcularon puntos de corte de leptina para identificar anomalía cardiometabólica en población española.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Labarthe DR. Prevention of cardiovascular risk factors in the first place. *Prev Med.*1999; 29(6 Pt 2):S72-8.
2. Stramba A, Badiale M, Fox KM, Priori SG. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006; 27:994-1005.
3. Instituto Nacional de Estadística. (Consultado el 10/2/2011). Disponible en: <http://www.ine.es/>.
4. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol. Supl* 2006; 6:3G12G.
5. Bello N, Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 46:287–295.
6. Anguita M, Roig E. Enfermedad cardiovascular en la mujer. Análisis de la situación en España. *Rev Esp Cardiol.*2008; 8:1D–58D
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252.
8. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice . *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(13):1635-701.

9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31:1281-357.
10. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007; 115:1481-1501.
11. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009.
12. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*.2003; 289:2363–2369.
- 13.-Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27:963-975.
- 14.- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310:959-968.
15. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension*.2012; 60(4):898-905.
16. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la

Cruz-Troca JJ, et al J. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*.2002 ;( 11):2157-64.

17. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; **373**: 1083–96.

18. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010; 363(23):2211-9.

19. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. 2012; 13:388-92.

20. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*.1994; 372:425–32.

21. Ruhl CE, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am J Clin Nutr*.2001; 74:295-301.

22. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, et al. Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA). *Rev Esp Cardiol*.2011; 64:876-882.

## TRABAJO 1

### *“Enfermedad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial: diferencias por género a partir de 100.000 historias clínicas”*

#### RESUMEN

Con el objetivo de evaluar la tipología de la enfermedad cardiovascular (ECV), el tratamiento y cumplimiento de objetivos terapéuticos en el control de presión arterial y lípidos en pacientes hipertensos atendidos en atención primaria, se planteó un estudio transversal de todas las historias clínicas de pacientes hipertensos, a partir de las cuales se seleccionaron los enfermos en tratamiento farmacológico que consultaron en los 25 centros de Salud del Área 6 de Madrid en 2008. De 92.079 historias, 19.501 (21,2%) tenían diagnóstico previo de ECV (23,9% en varones y 19,1% en mujeres). En estos hipertensos con ECV, los diagnósticos más frecuentes y su proporción en el varón y en la mujer fueron, respectivamente: la cardiopatía isquémica 35,6% (43,7 %/ 27,6%), la fibrilación auricular 29,5% (25%/33,9%), el ictus 24% (22 %/26,7%), la insuficiencia renal 15,7% (18,2 %/13,2%), la insuficiencia cardíaca 15,3% (10,4%/20,2%) y la enfermedad arterial periférica 7,5% (8,7%/6,4%) ( $p<0,05$ ). La prescripción de antihipertensivos, hipolipemiantes y antiagregantes fue mayor en varones y los diuréticos, antagonistas de los receptores de angiotensina y anticoagulantes en mujeres ( $p<0,05$ ). El porcentaje de pacientes con presión arterial  $<140/90$  mmHg fue 60,5 % y 59,1 %, y de LDL-colesterol  $<100$  mg /dl fue 40,4 % y 31 %, en varones y mujeres respectivamente. En conclusión, el presente estudio muestra una panorámica bastante exhaustiva de la realidad de la enfermedad cardiovascular en la hipertensión arterial en atención primaria. En los casi 20.000 hipertensos con enfermedad cardiovascular analizados sobre el total de hipertensos atendidos en atención primaria en 2008, se



observan apreciables diferencias de género en la prevalencia, tratamiento y logro de objetivos terapéuticos en los diversos tipos de enfermedad cardiovascular.

## **INTRODUCCION**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad en el mundo occidental <sup>1,2</sup>. En España la mortalidad por ECV representa el 28% del total de defunciones en varones y el 36 % en mujeres, siendo la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en varones tras los tumores <sup>3,4</sup>. La prevalencia de ECV aumenta con la edad <sup>5</sup>, y en la mujer debuta unos 10 años después que en el varón, con lo que el aumento de la esperanza de vida incrementa su proporción. Debido a este hecho, en los últimos años se han promovido campañas y registros específicos para evaluar las diferencias por género en la frecuencia de ECV, concluyendo que la mujer tiene un perfil de riesgo más desfavorable que el varón, con un uso subóptimo de tratamientos farmacológicos, pruebas diagnósticas o medidas intervencionistas <sup>2,6</sup>.

Las guías clínicas enfatizan la prevención en el paciente con ECV <sup>7-9</sup>, con base en estudios que evalúan población masculina mayoritariamente, existiendo pocos ensayos que permitan extrapolar los resultados de forma inequívoca a la población femenina. Por ello, diversas instituciones han propuesto líneas de investigación con mayor presencia de mujeres en ensayos clínicos y estudios sobre las diferentes vertientes de la salud cardiovascular en la mujer <sup>2,10</sup>.

Existen registros nacionales e internacionales sobre el tratamiento y control de hipertensos con y sin enfermedad cardiovascular que incluyen datos para varones y mujeres <sup>11-14</sup>. Algunos estudios que utilizan muestreo, tienen como objetivo primario las diferencias por género <sup>15,16</sup>, y otros estudios aportan datos sobre prevalencia en general <sup>17-20</sup>. A diferencia de los estudios comentados, éste trabajo utiliza una serie muy amplia

de la totalidad de los pacientes hipertensos con y sin enfermedad cardiovascular y se basa en el registro de todos los pacientes disponibles.

Este estudio analiza la tipología de la ECV, el tratamiento y el cumplimiento de objetivos terapéuticos en varones y mujeres hipertensos atendidos en atención primaria. Ello puede proporcionar información adicional para establecer estrategias que mejoren el perfil cardiovascular en el varón y en la mujer.

## **METODOLOGIA**

### ***FUENTE DE DATOS***

Se diseñó un estudio transversal a partir de registros informatizados de pacientes hipertensos de ambos sexos, adscritos al Área sanitaria 6 de Madrid. Esta área tiene una población de 661.611 habitantes, de nivel sociocultural medio- alto, ámbito residencial y población urbana (17,8% de la población atendida por 7 equipos), semiurbana (46,2% de la población atendida por 9 equipos) y rural (36% del total atendida por 9 equipos), con 15% mayores de 65 años. Los 25 equipos de atención primaria de esta área son atendidos por 308 médicos. El criterio de inclusión fue que los pacientes estuvieran diagnosticados de hipertensión, en tratamiento farmacológico y que hubieran acudido a sus centros de salud en 2008, para revisión y solicitar prescripciones de fármacos antihipertensivos. Se consideró ECV la presencia en la historia clínica de los diagnósticos basados en la clasificación internacional en atención primaria versión 2 (CIAP-2, Aparato circulatorio)<sup>21</sup> y que habitualmente proceden de informes de alta procedentes de atención hospitalaria: cardiopatía isquémica (CI) (K74, K76), insuficiencia cardíaca (IC) (K77), enfermedad arterial periférica (EAP) (K99), insuficiencia renal crónica (IRC) (U99), ictus (K89, K90) y fibrilación auricular (FA) (K78). Se consideró diagnóstico de hipertensión arterial (K85, K86, K87) el

diagnóstico previo, o la presencia en la historia clínica de tres tomas de presión arterial en la consulta mayor o igual de 140/90 mmHg en tres días diferentes en un periodo de 3 meses o una aislada >180/110 mmHg, medidas en condiciones habituales de práctica clínica con esfigmomanómetros mayoritariamente aneroides que se calibran de forma periódica según protocolo habitual y periodicidad anual. Se consideró control de la presión arterial si la media de las 2 últimas cifras eran menores de 140/90 mmHg, de acuerdo con las recomendaciones de las guías europeas <sup>9,22</sup>. Se consideró objetivo de control de lípidos en la enfermedad cardiovascular si la fracción de colesterol LDL <100 mg/dl <sup>7-9</sup>.

### ***VARIABLES ESTUDIADAS***

Las variables analizadas fueron los datos generales de pacientes (DGP) en programa informático OMI- AP (OMI-atención primaria), que es el mayoritariamente usado en las Comunidades autónomas en España en atención primaria. Se seleccionaron las variables edad, sexo, hábito tabáquico, cifras de presión arterial sistólica y diastólica (mmHg), peso (Kg.), talla (cm), índice de masa corporal (Kg. /m<sup>2</sup>), glucosa basal (mg /dl), colesterol total (mg /dl), LDL-colesterol (mg /dl), HDL-colesterol (mg /dl), triglicéridos (mg /dl) y creatinina (mg /dl). Se calculó el filtrado glomerular estimado (ml /min. /1,73m<sup>2</sup>) con la fórmula MDRD <sup>23</sup>. Las variables de laboratorio se recogieron de muestras obtenidas mayoritariamente en los centros de salud en condiciones basales de ayuno de 8 horas y remitidas a los 2 laboratorios de referencia del área. La morbilidad analizada fue la presencia de diagnóstico previo en la historia clínica según códigos CIAP-2 de diabetes (T90) que considera los criterios diagnósticos de glucosa al azar >200 mg/dl con síntomas clásicos de diabetes, 2 o más glucemias basales >126mg/dl y 2 o más glucemias >200mg/dl a las 2 horas de la sobrecarga oral con 75gr de glucosa, hiperlipemia (T93) que utiliza los criterios siguientes: colesterol total en dos

determinaciones  $> 250 \text{ mg/dl}$  o  $>200 \text{ mg/dl}$  si hay diabetes, enfermedad cardiovascular o riesgo cardiovascular alto ( $\text{score}>5$ ), obesidad (T82) si el índice de masa corporal (IMC) era  $>30 \text{ Kg. /m}^2$  y tabaquismo (P22) al consumo de cualquier cantidad de tabaco.

El análisis de prescripción farmacológica se hizo según clasificación por grupos terapéuticos utilizados en OMI- AP, o clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), que es el sistema Europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos <sup>24</sup>. Se analizaron los grupos de: antihipertensivos (C02), diuréticos (C03), betabloqueante (C07), antagonistas de los canales del calcio (C08), inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) (C09) como los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II), bien solos o en combinación, fármacos hipolipemiantes (C10), anticoagulantes y antiagregantes (B01) e hipoglucemiantes (A10).

### ***ANALISIS DE DATOS***

Se revisaron los datos y se comprobaron las distribuciones de frecuencia y posibles errores de codificación. Se comprobó la normalidad de las variables con la prueba de Kolmogorov – Smirnov, y se usaron estadísticos básicos de centralización, media aritmética y desviación estándar (DE) en las variables continuas y distribución de frecuencias relativas (prevalencia) en las variables categóricas, con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para las comparaciones de medias se usó la prueba de la t de Student-Fisher en caso de variables independientes binarias y para comparaciones de proporciones se usó la prueba de la Chi cuadrado. Se consideró significación estadística, los valores de  $p<0,05$ . Para todos los análisis se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0.

## RESULTADOS

Se incluyeron 92.079 historias de un total de 96.528. El nivel de registro osciló según las diferentes variables y grupos analizados, siendo del 95% para la variable tabaco, del 75% para las variables de presión arterial, el peso y la talla, y del 60% para las variables de laboratorio. Se desestimó el análisis de la microalbuminuria por no existir nivel adecuado de registro.

Del total de la población de estudio, 19.501 tenían diagnóstico previo de ECV, lo cual representa el 21,2% del total (23,9% en varones y 19,1% en mujeres) y 72.578 eran hipertensos sin diagnóstico previo de ECV (78,8%). Las características generales y el análisis comparativo de pacientes con y sin ECV se presentan en la **tabla 1**. La distribución de factores de riesgo y morbilidad asociada fue mayor en el grupo con ECV, salvo la obesidad, que se distribuyó igual en ambos grupos. En cuanto al tratamiento farmacológico, se encontró consumo mayor de todos los fármacos incluyendo antihipertensivos, hipolipemiantes y antiagregantes en el grupo con ECV ( $p<0,05$ ). El control de presión arterial y lípidos fue mejor en los pacientes con ECV ( $p<0,01$ ).

Las características generales de los pacientes con ECV y el análisis comparativo por género se presentan en la **tabla 2**. Del total de 19501 pacientes, el porcentaje de varones fue similar al de mujeres (49,7% vs. 50,3 %). La edad en mujeres fue mayor (78,2 vs. 71 años). El filtrado glomerular fue menor en mujeres, con 35% de mujeres con tasas  $<60$  ml /min. /1,73 m<sup>2</sup> frente a 25,7% de varones ( $p<0,05$ ). El porcentaje de pacientes con presión arterial  $<140/90$  mmHg, fue 59,9% (IC 95%: 59,2-60,6), siendo algo mayor en varones (60,5 % vs. 59,1 %) ( $p=0,08$ ), y el que tenía niveles de LDL-Col  $<100$  mg/dl fue 36% (IC 95%: 35,3-36,7), siendo significativamente mayor en varones (40,4 % vs 31 %) ( $p<0,05$ ).

**Tabla 1 Características clínicas generales de los pacientes hipertensos según presencia de enfermedad cardiovascular.**

	<b>Total</b> n= 92.079	<b>Sin ECV</b> n= 72.578	<b>Con ECV</b> n=19.501	<b>p</b>
<b>Edad (años) (DE)</b>	66,4 (15)	64,2 (14,8)	74,6 (12,2)	<0,001
<b>≥ 65 años (%)</b>	55,4	49,2	78,7	<0,001
<b>Varones (%)</b>	44,3	42,7	49,8	<0,001
<b>Mujeres (%)</b>	55,7	57,3	50,2	<0,001
<b>Diabetes (%)</b>	16,9	14,3	26,4	<0,001
<b>Hiperlipemia(%)</b>	31,1	29,5	37	<0,001
<b>Obesidad (%)</b>	41,3	41	41,7	NS
<b>Tabaquismo (%)</b>	5,4	5,6	4,4	<0,001
<b>IMC (Kg/m2)(DE)</b>	28,4 (12)	27,8 (12)	29,3 (13)	0,035
<b>PAS (mmHg)(DE)</b>	133,8 (33)	134,2 (34,6)	132,2 (26)	<0,001
<b>PAD (mmHg)(DE)</b>	78,3 (20)	79,2 (20,9)	75 (17,4)	<0,001
<b>Colesterol (mg /dl)(DE)</b>	207,6 (64)	211,4 (48,6)	194 (52,2)	<0,001
<b>Colesterol LDL(mg/dl)(DE)</b>	127,4 (37,7)	130,2 (82,5)	129 (72,6)	<0,001
<b>Colesterol HDL(mg/dl)(DE)</b>	55,6 (16)	56,3 (15,9)	53,6 (15,5)	<0,001
<b>Triglicéridos(mg/dl)(DE)</b>	130 (80,4)	130,3 ( 82,5)	129 (72,6)	<0,001
<b>Creatinina(mg/dl)(DE)</b>	0,91 (0,6)	0,86 (0,56)	1,07 (0,6)	<0,001
<b>FG(&lt;60 ml./min/1,73)(%)</b>	14,3	9	30,3	<0,001
<b>PAS/PAD &lt;140/90mmHg (%)</b>	56,2	55,2	59,9	<0,001
<b>Colesterol LDL &lt;100 mg/dl (%)</b>	22	18	36	<0,001
<b>Diuréticos (%)</b>	29,6	25,8	43,6	<0,001
<b>Betabloqueantes (%)</b>	17,8	14,4	30,5	<0,001
<b>Antagonistas del calcio (%)</b>	16,5	13,3	27,9	<0,001
<b>Inhibidores SRAA (%)</b>	52,5	49,7	63	<0,001
<b>Hipolipemiantes (%)</b>	27	23	42	<0,001
<b>Antiagregantes /anticoagulantes (%)</b>	26,6	16	65,8	<0,001

**ECV:** enfermedad cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **IMC:** índice masa corporal; **NS:** no significativo; **PAS:** presión arterial sistólica; **PAD:** presión arterial diastólica; **Colesterol LDL:** colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; **Colesterol HDL:** colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; **FG:** filtración glomerular estimada; **SRAA:** sistema renina angiotensina aldosterona.

**Tabla 2 Características clínicas por género en los pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular.**

	<b>Total</b> n=19.501	<b>Varones</b> n= 9.710	<b>Mujeres</b> n= 9.791	<b>p</b>
<b>Edad (años) (DE)</b>	74,6 (12,2)	71,0 (12)	78,2 (11,3)	<0,001
<b>≥ 65 años (%)</b>	78,7	70	87	<0,001
<b>Diabetes (%)</b>	26,4	27,6	25	<0,001
<b>Hiperlipemia (%)</b>	37	38	36	0,002
<b>Obesidad (%)</b>	41,7	39,6	44,1	0,004
<b>Tabaquismo (%)</b>	4,4	6,8	2	<0,001
<b>PAS (mmHg) (DE)</b>	132,2 (26)	131,6 (25,5)	132,8 (26,6)	0,007
<b>PAD (mmHg) (DE)</b>	73,8 (17,4)	72,4 (17,2)	74,6 (17,5)	<0,001
<b>Presión del pulso(mmHg)(DE)</b>	57,2 (28)	56,2 (27,3)	58,1 (24,5)	<0,001
<b>Colesterol (mg/ dl) (DE)</b>	194 (52,2)	185,7 (60,2)	202,8 (62,6)	<0,001
<b>Colesterol LDL(mg/dl) (DE)</b>	114,8 (36)	110,2 (34,5)	120,1 (36,9)	<0,001
<b>Colesterol HDL(mg/dl) (DE)</b>	53,6 (15,5)	48,8 (13,9)	57,6 (15,8)	<0,001
<b>Triglicéridos(mg/dl) (DE)</b>	129 (72,6)	131,8 (79)	126,1 (64,4)	<0,001
<b>Creatinina (mg /dl)(DE)</b>	1,07 (0,6)	1,2 (05)	0,96 (0,4)	<0,001
<b>FG (&lt;60ml/min/1,73m<sup>2</sup>)(%)</b>	30,3	25,7	35	<0,001
<b>PA (&lt;140/90mmHg) (%)</b>	59,9	60,5	59,1	0,080
<b>Colesterol LDL &lt;100mg/dl (%)</b>	36	40,4	31	<0,001

**DE:** desviación estándar; **PAS:** presión arterial sistólica; **PAD:** presión arterial diastólica; **Colesterol LDL:** colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; **Colesterol HDL:** colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; **FG:** filtración glomerular estimado; **PA:** presión arterial. **Presión del pulso:** PAS-PAD.

En la **tabla 3** se representa la distribución por género de los diferentes diagnósticos de los pacientes con ECV siendo en el varón el diagnóstico más frecuente la cardiopatía isquémica (43,7 %), seguido de la fibrilación auricular (25%), el ictus (22 %), la insuficiencia renal crónica (18,2 %), la insuficiencia cardíaca (10,4%) y la enfermedad arterial periférica (8,7%). En mujeres, los diagnósticos de mayor a menor frecuencia fueron la fibrilación auricular (33,9%) seguido de la cardiopatía isquémica (27,6%), el ictus (26,7%), la insuficiencia cardíaca (20,2%), la insuficiencia renal crónica (13,2 %) y la enfermedad arterial periférica (6,4%). En la comparación por género se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de estas enfermedades siendo la cardiopatía isquémica, la enfermedad arterial periférica y la insuficiencia renal crónica más frecuentes en varones y la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular y el ictus más frecuentes en mujeres ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 3 Distribución por género de los diagnósticos de enfermedad cardiovascular en los hipertensos**

	<b>Total</b>		<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	
	n=19.501	IC 95%	n= 9.710	n= 9.791	<b>p</b>
<b>I. Cardíaca (%)</b>	15,3	(14,8-15,8)	10,4	20,2	<0,001
<b>Arteriopatía (%)</b>	7,5	(7,1-7,9)	8,7	6,4	<0,001
<b>I. Renal (%)</b>	15,7	(15,2-16,2)	18,2	13,2	<0,001
<b>C. Isquémica (%)</b>	35,6	(34,9-36,3)	43,7	27,6	<0,001
<b>Fibrilación A (%)</b>	29,5	(28,9-30,1)	25	33,9	<0,001
<b>Ictus (%)</b>	24	(23,4-24,6)	22	26,7	<0,001

**IC 95%:** intervalos de confianza al 95%; **I Cardíaca:** insuficiencia cardíaca; Arteriopatía: enfermedad arterial periférica. **I. Renal:** insuficiencia renal; **C. Isquémica:** cardiopatía isquémica; **Fibrilación A:** fibrilación auricular.



En la **tabla 4** se presentan las tasas globales y específicas por edad y sexo de los diagnósticos de ECV en la población total de hipertensos. La prevalencia de la insuficiencia cardíaca fue 3,3% (IC 95%: 3,2-3,4), siendo mayor en mujeres que en varones >65 años (5,9 % y 4,6 % respectivamente) ( $p<0,05$ ). La prevalencia total de enfermedad arterial periférica fue 1,6% (IC 95%: 1,5-1,7), de insuficiencia renal crónica 3,3% (IC 95%: 3,2-3,4), de cardiopatía isquémica 7,5% (IC 95%: 7,3-7,7), de fibrilación auricular 6,3% (IC 95%: 6,1-6,5) y de ictus 5,2% (IC 95% 5,1-5,3), todas ellas superiores en varones en ambos grupos de edad ( $p<0,05$ ). Fueron especialmente apreciables las diferencias encontradas en cardiopatía isquémica e insuficiencia renal crónica, siendo prácticamente el doble en varones que en mujeres tanto mayores como menores de 65 años. La prevalencia de fibrilación auricular e ictus fue mucho mayor en varones que en mujeres menores de 65 años (2,1% vs. 1,4% para la fibrilación y 2,4% vs. 1,3% para ictus), acortándose, en términos relativos, estas diferencias en el grupo mayor de 65 años (10,3% vs. 9,4% para fibrilación auricular y 8,6% vs. 7,1% para ictus)

**Tabla 4 Prevalencias globales y ajustadas de la enfermedad cardiovascular en la población hipertensa**
**Población total hipertensa**
**n=92.079**

	<65 años					≥65 años			
	Total	Total	Varones	Mujeres	p	Total	Varones	Mujeres	p
			n= 21.725	n= 19.310			n= 18.981	n= 32.063	
<b>I. cardíaca (%)</b>	3,3	0,6	0,6	0,5	0,030	5,4	4,6	5,9	<0,001
<b>Arteriopatía (%)</b>	1,6	1,1	1,3	0,9	0,002	2,0	3	1,4	<0,001
<b>I. Renal (%)</b>	3,3	1,7	2,3	1,1	<0,001	4,6	6,7	3,4	<0,001
<b>C. Isquémica (%)</b>	7,5	4,2	6,2	1,9	<0,001	9,9	14,8	7,1	<0,001
<b>Fibrilación A (%)</b>	6,3	1,8	2,1	1,4	<0,001	9,8	10,3	9,4	0,004
<b>Ictus (%)</b>	5,2	1,9	2,4	1,3	<0,001	7,7	8,6	7,1	<0,001

**I. Cardíaca:** insuficiencia cardíaca; **Arteriopatía:** enfermedad arterial periférica. **I. Renal:** insuficiencia renal; **C. Isquémica:** cardiopatía isquémica; **Fibrilación A:** fibrilación auricular.

Los resultados del análisis comparativo de consumo farmacológico por género se presentan en la **tabla 5**. Se encontró un consumo mayor de diuréticos (52 % frente 35,3 %) en mujeres ( $p<0,05$ ). El uso de antiagregantes /anticoagulantes (68,7% vs. 63%), betabloqueantes (40% vs. 26%), antagonistas del calcio (29% vs. 26,8 %), inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (64% vs. 61,5%) e hipolipemiantes (48% vs. 36%) fue mayor en varones ( $p<0,05$ ). De entre los pacientes que tomaban antiagregantes /anticoagulantes, se encontró mayor consumo de anticoagulantes orales en mujeres (36% vs 29%) (datos no mostrados).

**Tabla 5 Prescripción de fármacos en los pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular.**

	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>p</b>
	19.501	n=9.710	n=9.791	
<b>Diuréticos (%)</b>	43,6	35,3	52	<0,001
<b>Betabloqueantes (%)</b>	33	40	26	<0,001
<b>Antagonistas del calcio (%)</b>	27,9	29	26,8	<0,001
<b>Inhibidores del SRAA (%)</b>	63	64	61,5	<0,001
<b>-IECA solo (%)</b>	59	60,8	57,1	<0,001
<b>-IECA en combinación (%)</b>	9	9,1	9	NS
<b>-ARA II solo (%)</b>	22,8	21,4	24,3	<0,001
<b>-ARA II en combinación (%)</b>	9,1	8,7	9,6	<0,001
<b>Hipolipemiantes (%)</b>	42	48	36	<0,001
<b>Antiagregantes /anticoagulantes (%)</b>	65,8	68,7	63	<0,001

**SRAA:** sistema renina angiotensina aldosterona; **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; **ARA II:** antagonistas de los receptores de angiotensina II.

## DISCUSION

Este estudio, realizado sobre casi 100.000 historias clínicas de pacientes hipertensos atendidos en atención primaria, aporta un análisis comparativo entre pacientes en prevención primaria y secundaria de ECV y un análisis de las diferencias de género de los pacientes con eventos cardiovasculares. Dicho análisis encuentra diferencias de género en las prevalencias globales de las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular, bien hagan los datos referencia a la población total de hipertensos o a aquellos hipertensos con eventos. En general en el grupo con ECV es mayor la edad, el número de varones, la morbilidad y el tratamiento farmacológico. También en este grupo es mejor el control de presión arterial y lípidos y se encuentran diferencias de género, tanto cualitativas como cuantitativas, en prevalencia, prescripción farmacológica y objetivos alcanzados.

Analizando por subgrupos, la prevalencia de IC de 3,3% es claramente inferior a la de estudios previos en España, con cifras alrededor del 19% en el estudio HICAP en población hipertensa<sup>25</sup>, lo cual indica un infradiagnóstico importante, quizá debido a la no utilización de los criterios de Framingham de forma sistemática en atención primaria<sup>26</sup>. De igual forma, en la EAP encontramos prevalencias muy inferiores a las reportadas por otros estudios<sup>27</sup> y aún menor si comparamos con prevalencias de EAP asintomática detectada por índice tobillo-brazo como en el estudio MERITO II, que reporta prevalencias del 30 al 50% en pacientes con ECV<sup>28</sup>, lo cual indica que, en la práctica clínica, solo se están identificando las formas más graves que requieren tratamientos más agresivos u hospitalizaciones.

En cuanto a la cardiopatía isquémica, encontramos una prevalencia de 7,5%, que es acorde a estudios previos, tanto en población general como hipertensa<sup>16,29</sup>. La FA igualmente presenta datos similares a otros estudios como el PREVICTUS, que

encuentra prevalencia de 8,5% en población >60 años de base poblacional o como los estudios analizados por Pérez-Villacastín que reportan prevalencias entre 2,5 y 17,6% según el entorno analizado <sup>30,31</sup>. También el ictus presenta prevalencias similares a estudios previos tanto en población general como hipertensa <sup>17,32</sup>.

En cuanto a la prescripción farmacológica, cabe destacar una relativamente baja prescripción de fármacos con evidencia probada en prevención secundaria tales como antiagregantes, hipolipemiantes e inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, existiendo diferencias de género en el patrón de consumo, ya que el varón consume más estatinas, betabloqueantes, inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona y antiagregantes, y la mujer más diuréticos, ARA II y anticoagulantes orales. Cabe destacar mayor consumo de ARA II solos o en combinación en mujeres, lo cual pudiera deberse a la mayor prevalencia de tos con IECAS en las mismas <sup>33</sup>. Estos resultados son similares a un subanálisis del PRESENAP donde se analizan las diferencias de género de estas terapias en la cardiopatía isquémica <sup>34</sup>.

El control de presión arterial es similar a estudios previos en prevención secundaria <sup>35</sup> y superior a estudios previos en población hipertensa, que reportan cifras de 41,4% <sup>36</sup>. Cabría incluso esperar mejores controles pues al considerar solo cifras de presión arterial aislada en consulta, con el efecto bata blanca, se podría estar infraestimando el nivel de control de la presión arterial <sup>37</sup>. Las cifras de control de lípidos reportadas de 36% son algo superiores a estudios en prevención secundaria de nuestro entorno, que reporta cifras de 26 % <sup>35</sup> y también son mayores en varones, al igual que reportan Barrios y col <sup>16</sup>.

Como todos los estudios transversales y registros, este trabajo presenta las limitaciones propias de los mismos, impidiendo obtener relaciones de causalidad. En nuestro estudio, el sesgo de selección de otros estudios, que usan muestras de médicos o de pacientes

que acuden a consulta aleatoriamente, está minimizado al analizar el total de población del registro. Ello representa mejor la realidad de la práctica clínica, si bien no es posible la generalización pues se trata de una población de un área concreta. Tampoco sería extrapolable al total de la población hipertensa, puesto que se estableció como criterio de selección incluir solo a aquellos hipertensos en tratamiento farmacológico. Hay que señalar el sesgo producido por la recogida incompleta de las variables de laboratorio y presión arterial, que pudiera interferir en la interpretación de los objetivos terapéuticos en presión arterial y lípidos, sobretudo en FA, donde el objetivo no sería  $<100$  mg/dl y quizá las diferencias entre varones y mujeres se reducirían. Cabe reseñar, el posible sesgo producido en la codificación diagnóstica, pues si bien esta se realiza de acuerdo a una clasificación internacionalmente aceptada y los diagnósticos están habitualmente documentados por informes de ingresos hospitalarios o pruebas complementarias, pueden existir sesgos en aquellos pacientes que no han precisado ingresos, por no estar en situaciones agudas, lo cual pudiera afectar especialmente a la insuficiencia renal, la EAP y a la ICC en sus formas menos sintomáticas. Pero, pensamos que aún con los sesgos antes mencionados, es la información total disponible, tanto en atención primaria como en el hospital, y al tratarse de una serie tan importante en número, con una amplia representación de medio rural, urbano y semiurbano, puede dar una aproximación importante a la realidad de la atención al paciente hipertenso sobre todo en la Comunidad de Madrid. Sería deseable que de forma institucional se promoviera la homogeneización de los registros informáticos para poder realizar análisis como el que presentamos, que permitiera comparar y monitorizar resultados en el tiempo de forma global, sin tener que realizar constantemente estudios por muestreo. Efectivamente, a pesar de las limitaciones de los registros, por la recogida incompleta de algunas variables, estos permiten realizar razonablemente análisis, comparaciones y controles

evolutivos en el tiempo.

En conclusión, el presente estudio muestra una exhaustiva fotografía de la realidad de la enfermedad cardiovascular en la hipertensión arterial en atención primaria. La ECV afecta al varón a más temprana edad y presenta más carga de morbilidad y factores de riesgo asociados, aunque en todos los grupos los resultados obtenidos distan mucho de conseguir los estándares deseables<sup>38</sup>. Habría que priorizar las actividades, tanto de prevención primaria antes de que la ECV se desarrolle, como las de prevención secundaria. Estudios posteriores por subgrupos de las patologías analizadas nos ayudarán a encontrar los factores asociados a la identificación, tratamiento y consecución de objetivos de la ECV en la práctica clínica.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Labarthe DR. Prevention of cardiovascular risk factors in the first place. *Prev Med.*1999; 29(6 Pt 2):S72-8.
2. Stramba A, Badiale M, Fox KM, Priori SG. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006; 27:994-1005.
3. Instituto Nacional de Estadística. (Consultado el 10/2/2011). Disponible en: <http://www.ine.es/>.
4. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6:3G12G.
5. Bello N, Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 46:287–295.
6. Anguita M, Roig E. Enfermedad cardiovascular en la mujer. Análisis de la situación en España. *Rev Esp Cardiol.*2008; 8:1D–58D
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL,Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252.
8. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary of the Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.*2007; 28:2375-414.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007 ; 25:1751-1762.
10. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007; 115:1481-1501.



11. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al; for the REACH registry investigators. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295:180-9.
12. Suárez C, Cairols M, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Llobet X, et al. Control de factores de riesgo y tratamiento de la aterotrombosis. Registro REACH España. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 446-450.
13. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Hypertens*. 2008; 21:789-798.
14. Mazón P, Bertomeu V. Hipertensión arterial en la mujer en España: análisis de los registros de la Sección de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008; 8:30D-37D.
15. Conthe Gutiérrez P, Lobos Bejarano JM, González Juanatey JR, Gil Núñez A, Pajuelo Fernández FJ, Novials Sarda A, et al. Diferencias en la atención de las mujeres con alto riesgo cardiovascular respecto a los varones: estudio multidisciplinario. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:451-5.
16. Barrios V, Escobar C, Bertomeu V, Murga N, de Pablo C, Calderón A. Sex differences in the hypertensive population with chronic ischemic heart disease. *J Clin Hypertens*. 2008; 10:779-786.
17. Lozano JV, Redón J, Cea-Calvo L, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, et al. Evaluación del riesgo de un primer ictus en la población hipertensa española en atención primaria. Estudio ERIC-HTA. *Med Clin (Barc)* 2005; 125:247-51.
18. Barrios V, Escobar C, Llisterri JL, Calderón A, Alegría E, Muñiz J, et al. Control de presión arterial y lípidos y riesgo coronario en la población hipertensa asistida en Atención Primaria en España. Estudio PRESCOT. *Rev Clin Esp*. 2007; 207:172-178.
19. Martín-Baranera M, Campo C, Coca A, de la Figuera M, Marín R, Ruilope LM, et al. Estratificación y grado de control del riesgo cardiovascular en la población

hipertensa española. Resultados del estudio DICOPRESS Med Clin.(Barc) 2007 ; 129:247-251.

20. Martín-Rioboo E, García Criado E, Perula De Torres LA, Cea-Calvo L, Anguita Sánchez M, López Granados A, et al. Prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular y enfermedad cardiovascular en hipertensos de Andalucía. Estudio PREHVIA. Med Clin (Barc) 2009; 132:243-250.

21. ICPC-2 International Classification of Primary Care, second edition. Prepared by the International Classification Committee of WONCA. Oxford: Oxford University Press;1998.

22. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J.Hypertens. 2009; 27:2121–2158.

23. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461-470.

24. Guidelines for ATC classification. Oslo: Nordic Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 1991.

25. Divisón JA, de Rivas B, Márquez-Contreras E, Sobreviola E, Luque M. Características clínicas y manejo de pacientes hipertensos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca en Atención Primaria en España. Estudio HICAP. Rev Clin Esp.2008; 208:124-9.

26. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med.1971; 285:1441-6.

27. Blanes JL, Cairols MA, Marrugat J, ESTIME. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME Study. Int Angiol. 2009; 28:20-25.

28. Mostaza JM, Manzano L, Suarez C, Cairols M, Ferreira EM, Rovira E, et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática, estimada mediante el índice tobillo-brazo, en pacientes con enfermedad vascular. Estudio MERITO II. Med Clin

(Barc) 2008; 131:561-565.

29. López Bescós L, Cosín J, Elosúa R, Cabadés A, Reyes M, Arós F, et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52:1045-56.

30. Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV- ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:616-624.

31. Pérez-Villacastín P y Silvia del Castillo. Fibrilación auricular en la mujer: análisis de la situación en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008; 8:38D-41D

32. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de Cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: Revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 5-15.

33. Johmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26:1585–1595.

34. Lahoz C, Mantilla T, Taboada M, Soler B, Tranche S, López-Rodríguez I, et al. Gender differences in evidence-based pharmacological therapy for patients with stable coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2009; 133: 336–340.

35. Tranche Iparraguirre S, López Rodríguez I, Mostaza Prieto JM, Soler López B, Mantilla Morato MT, Taboada Taboada M, et al. Control of coronary risk factors in secondary prevention: PRESENAP study. *Med Clin. (Barc)* 2006; 127:765-769.

36. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Banegas Banegas JR, González-Segura Alsina D, Lou Arnal S, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130:681–7.

37 Llisterri JL, Morillas P, Pallarés V, Fácila L, Sanchís C, Sánchez T. Diferencias en el grado de control de la hipertensión arterial la según procedimiento de medida de la

presión arterial en pacientes de edad 65 años. Estudio FAPRES .Rev Clin Esp. 2011; 211:76-84.

38. V. Barrios, C. Escobar, V. Bertomeu, N. Murga, C. de Pablo y A. Calderón. Control de los factores de riesgo en los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica crónica atendidos en las consultas de cardiología Estudio CINHTIA. Rev Clin Esp 2008; 208:400-4.

39. Calderón A, Escobar C, Barrios V. ¿Debemos modificar nuestra conducta terapéutica como consecuencia de la revisión de 2009 de la guía para el manejo de la hipertensión arterial de la ESH/ESC? Rev Clin Esp. 2010; 210:511---6.

40. Bailén Almorox R, Sánchez Martín A, Velasco García C, Lundelin KJ. Objetivos terapéuticos en diabetes mellitus tipo 2: ¿influye el lugar de atención al paciente? Rev Clin Esp. 2011; 211:323.

## TRABAJO 2

### *“Adecuación del tratamiento anticoagulante y diferencias por género en pacientes hipertensos con fibrilación auricular”*

#### RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo fue conocer la adecuación de anticoagulación oral (ACO) y sus diferencias por género en la totalidad de pacientes hipertensos con fibrilación auricular (FA) en un área de atención primaria en España. Se diseñó un estudio transversal de todas las historias clínicas informáticas de pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico antihipertensivo, a partir de las cuales se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de FA que consultaron en 2008 en los 25 equipos de atención primaria del Área 6 de Madrid. Las variables analizadas fueron la morbilidad, los tratamientos antitrombóticos y la estratificación de riesgo de ictus según escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>. Se consideró indicación de ACO si la puntuación de ambas era >1. De 92.079 pacientes hipertensos, se detectaron 5.731 con diagnóstico de FA (6,2 %). Ningún paciente tuvo bajo riesgo, al ser todos hipertensos, el 22,6% tuvo riesgo moderado (CHADS<sub>2</sub>=1) y el 76,7 % tuvieron riesgo alto (CHADS<sub>2</sub>>1) y de estos últimos el 56,6% estaban anticoagulados, 15% usaban antiagregantes y el 28% ningún tratamiento antitrombótico. Las mujeres en relación con los varones tenían más proporción de riesgo alto (82,6% vs 68,7%) y se les prescribía menos ACO, tanto si el riesgo era alto (53,6 % vs 60,8 %), como moderado (41,5% vs 50,7%) (p<0,05). En la recalificación según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>, la totalidad de las mujeres y el 87,6 % de los varones fueron de alto riesgo. Este trabajo presenta por tanto información exhaustiva, con una amplia representación de medio rural, urbano y semiurbano, que

aproxima la realidad de la atención al paciente hipertenso con fibrilación auricular en España. En conclusión las recomendaciones de las guías sobre uso de anticoagulantes orales no se siguen de forma adecuada en el ámbito de la atención primaria. Solo algo más de la mitad de los pacientes susceptibles de tal tratamiento están anticoagulados y casi un tercio no toma ningún tratamiento antitrombótico. Existen diferencias por género en el uso de la terapia antitrombótica. A los varones se les prescribe más anticoagulantes de forma global y existe mayor proporción de mujeres sin tratamiento antitrombótico o con antiagregantes, a pesar de que el riesgo de ictus, es mayor en las mujeres.

## **INTRODUCCION**

La FA es la arritmia más frecuente<sup>1</sup>, ocurre en el 1-2% de la población general y multiplica el riesgo de tromboembolismo cerebral por cinco<sup>2</sup>. Los ictus en el contexto de la FA son más graves y se asocian con más morbilidad y discapacidad que los ictus por otras causas<sup>3</sup>. Se estima que esta prevalencia será al menos el doble en los próximos 50 años debido al envejecimiento de la población<sup>4</sup>. La prevención del ictus y el tromboembolismo juegan un papel fundamental en el manejo de la FA. La estratificación de riesgo de ictus se basa en la presencia de determinados factores de riesgo<sup>5</sup> y, en base a las diferentes puntuaciones, las guías clínicas indican la anticoagulación o la antiagregación<sup>6,7</sup>. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones y de estar demostrado que la anticoagulación reduce el riesgo de ictus en un 64%<sup>8</sup>, existe un uso subóptimo de la misma y los pacientes no la reciben de forma adecuada<sup>9-12</sup>. Existen pocos datos sobre el cumplimiento de las recomendaciones de las guías clínicas en cuanto a la prescripción de anticoagulantes en relación con la estratificación del riesgo de ictus según la escala CHADS<sub>2</sub>, reportando los estudios niveles de

anticoagulación entre 39 y 70% en pacientes de alto riesgo con un aumento progresivo de uso al aumentar la puntuación de riesgo<sup>9, 12</sup>; sin embargo un estudio reporta niveles de uso de ACO similares en todas las puntuaciones de la escala con infrautilización en los pacientes de alto riesgo y sobreutilización en los de bajo riesgo<sup>13</sup>.

En España, el estudio FAPRES<sup>14</sup> recientemente reportó un nivel de anticoagulación de 76,2% en una pequeña muestra de pacientes con FA en población hipertensa >65 años y un análisis del estudio CARDIOTENS 2009<sup>15</sup> reportó niveles de anticoagulación de 62,7% en pacientes con FA de consultas de cardiología y atención primaria. Se ha sugerido infrautilización de ACO en mujeres pero los resultados no han sido concluyentes<sup>16, 17</sup>. La encuesta Europea, en pacientes con FA de 35 países en servicios de cardiología hospitalarios, reportó la falta de adecuación del tratamiento con ACO en relación con el riesgo de ictus<sup>12</sup>. Así mismo un subestudio de la encuesta Europea reportó diferencias de género en la presencia de comorbilidades, menor calidad de vida y un manejo más conservador en la estrategia de control del ritmo en mujeres, sin encontrar diferencias en el grado de ACO, si bien el riesgo de ictus fue mayor en mujeres, proponiendo el factor sexo femenino como factor de riesgo independiente, ya asumido por las actuales guías Europeas de FA<sup>18, 6</sup>. No se dispone de estudios que tengan como objetivo primario, la adecuación y las posibles diferencias por género del uso de anticoagulantes en relación a las escalas usadas para estratificar el riesgo de ictus en muestras amplias de población hipertensa, que supone un factor de riesgo añadido de ictus, en atención primaria.

El objetivo principal de nuestro estudio fue conocer la adecuación de anticoagulación oral y sus diferencias por género en base a la aplicación de las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> en la totalidad de pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico con FA atendidos en un área sanitaria de atención primaria en España.

## **METODOLOGIA**

### ***FUENTE DE DATOS***

Se diseñó un estudio transversal a partir de registros informatizados de pacientes hipertensos de ambos sexos, adscritos al Área sanitaria 6 de Madrid. La población de estudio fueron pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico antihipertensivo, y que acudieron a sus centros de salud en 2008 para revisión y solicitar prescripciones, a partir de los cuales se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular. Se consideró FA (código K78) la presencia en la historia clínica del diagnóstico basado en la clasificación internacional en atención primaria versión 2 (CIAP-2, Aparato circulatorio) <sup>19</sup>, y que procede de informes de altas hospitalarias según criterios diagnósticos y electrocardiograma característico. La morbilidad cardiovascular asociada procede también de informes de atención hospitalaria. Se analizó la cardiopatía isquémica (CI) (K74 y K76, isquemia cardiaca con y sin angina) considerando según los criterios de la CIAP-2, la presencia de electrocardiograma o técnica de imagen que demuestre un antiguo infarto o demostración de isquemia por ECG de reposo o esfuerzo, o demostración de estrechamiento de una arteria coronaria o aneurisma ventricular y el infarto agudo de miocardio (K75) si dolor típico, cambios anormales de ST-T o nueva Q en el electrocardiograma o elevación de enzimas. También se consideró el diagnóstico en la historia clínica de insuficiencia cardíaca (IC) (K77), enfermedad arterial periférica (EAP) (K99), insuficiencia renal crónica (IRC) (U99) e ictus (K89, K90) que habitualmente proceden de informes de atención hospitalaria. Se consideró diagnóstico de hipertensión arterial (K85, K86, K87) el diagnóstico previo, o la presencia en la historia clínica de tres tomas de presión arterial en la consulta mayor o igual de 140/90 mmHg en tres días diferentes en un periodo de 3 meses o una aislada >180/110 mmHg, en condiciones habituales de práctica clínica con



esfigmomanómetros mayoritariamente aneroides que se calibran de forma periódica según protocolo habitual y periodicidad anual. Se consideró control de la presión arterial si la media de las 2 últimas cifras eran <140/90 mmHg, de acuerdo con las recomendaciones de las guías europeas<sup>20</sup>.

### ***VARIABLES ESTUDIADAS***

Las variables analizadas fueron los datos generales de los pacientes en el programa informático OMI- AP (OMI-atención primaria). Se seleccionaron las variables edad, sexo, hábito tabáquico, cifras de presión arterial sistólica y diastólica (mmHg), peso (kg.), talla (cm), índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), glucosa basal (mg/dl), colesterol total (mg/dl), LDL-colesterol (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl) y creatinina (mg/dl). Las variables de laboratorio se recogieron de muestras obtenidas mayoritariamente en los centros de salud en condiciones basales de ayuno de 8 horas y remitidas a los 2 laboratorios de referencia del área. Se consideró la presencia de diagnóstico previo en la historia clínica según códigos CIAP-2 de diabetes (T90), que considera los criterios diagnósticos de glucosa al azar >200 mg/dl con síntomas clásicos de diabetes, 2 o más glucemias basales >126 mg/dl y 2 o más glucemias >200mg/dl a las 2 horas de la sobrecarga oral con 75gr de glucosa; hiperlipemia (T93), que utiliza los criterios de cifras de colesterol total en dos determinaciones >250 mg/dl o >200 mg/dl si hay diabetes, enfermedad cardiovascular o riesgo cardiovascular alto (Score >5); obesidad (T82) si índice de masa corporal >30  $\text{kg}/\text{m}^2$  ; y tabaquismo (P22) al consumo de cualquier cantidad de tabaco.

El análisis de prescripciones se hizo según clasificación por grupos terapéuticos utilizados en OMI- AP, que incorpora la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), que es el sistema Europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos<sup>21</sup>. Se analizó el grupo de fármacos antitrombóticos (B01), dentro del cual

se incluían los antagonistas de la vitamina K (B01AA) e inhibidores de la agregación plaquetaria (B01AC).

Para el cálculo de riesgo de ictus se utilizó la escala CHADS<sub>2</sub> que utiliza la suma de las variables: insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, edad >75 años ponderada cada una de ellas con 1 punto y la presencia de ictus con 2 puntos, por lo que la puntuación máxima de la escala es de 6 puntos, siendo los de puntuación 0 de bajo riesgo, de puntuación 1 riesgo de moderado y >1 de riesgo alto <sup>22, 23</sup>. La escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> otorga 1 punto a la presencia de cada una de las variables, insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, enfermedad vascular periférica (incluye infarto de miocardio, placas aórticas complejas y enfermedad arterial periférica) y sexo femenino, y 2 puntos tanto al ictus previo y como a la edad mayor de 74 años <sup>6</sup>. La indicación de anticoagulación se establece para los pacientes con CHADS<sub>2</sub> o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> iguales o mayores de 2, la indicación de aspirina o de ningún tratamiento antitrombótico para los de bajo riesgo y para los de riesgo moderado cualquiera de las 2 terapias aunque preferiblemente se recomienda el uso de ACO<sup>6</sup>.

### ***ANALISIS DE DATOS***

Se comprobó la normalidad de las variables con la prueba de Kolmogorov –Smirnov, y se usaron estadísticos básicos de centralización como la media aritmética y la desviación estándar (DE) en las variables continuas y la distribución de frecuencias relativas (proporciones) en las variables categóricas, con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para las comparaciones de medias se usó la prueba de la t de Student-Fisher en caso de variables independientes binarias y para comparaciones de proporciones se usó la prueba de la Chi cuadrado. Se consideró significación estadística, los valores de  $p < 0,05$ . Para todos los análisis se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0.

## RESULTADOS

De 92.079 pacientes con hipertensión farmacológicamente tratada, se observaron 5731 pacientes con diagnóstico de FA (6,2% del total, IC 95% 6%- 6,3%). En la **tabla1** se muestran las características generales de estos pacientes. La edad media fue 77.3 años. Se encontró mayor proporción de mujeres en los grupos de edad mayores de 75 años y de varones en los menores de 75 años ( $p<0,001$ ). La prevalencia de factores de riesgo fue similar en ambos grupos salvo el consumo de tabaco que fue más prevalente en varones ( $p<0,001$ ). En lo referente a la enfermedad cardiovascular asociada hubo una mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca en mujeres, siendo el resto más frecuentes en varones salvo el ictus para el que no se encontraron diferencias. El filtrado glomerular estimado fue menor en mujeres ( $p<0,001$ ). El 61% de los sujetos (IC 95%: 60%-62,5%) tenían la presión arterial controlada (datos no mostrados).

**Tabla 1 Características demográficas y clínicas por género en pacientes hipertensos con fibrilación auricular**

	<b>TOTAL</b> n=5.731	<b>VARONES</b> n=2.424 (42,3%)	<b>MUJERES</b> n=3.307 (57,7%)	<b>VALOR</b> <b>p</b>
<b>Edad (años)(DE)</b>	77,3(11)	74(11)	79,7(11)	0,001
<b>55-65 (%)</b>	9,2	13,6	6	0,001
<b>65-75 (%)</b>	23	29,3	18,4	0,001
<b>75-85 (%)</b>	39	37,2	40,5	0,001
<b>&gt;85 (%)</b>	25	14,2	32,8	0,001
<b>Hiperlipemia (%)</b>	30,6	30,7	30,6	N.S.
<b>Tabaco (%)</b>	2,6	4	1,5	0,001
<b>Obesidad (%)</b>	42	41,8	42,2	N.S.
<b>Insuficiencia Cardíaca (%)</b>	16,8	14,1	18,7	0,001
<b>Arteriopatía (%)</b>	2,7	3,3	2,2	0,006
<b>Insuficiencia renal (%)</b>	8,1	10,1	6,6	0,001
<b>Cardiopatía isquémica (%)</b>	14,4	17,5	2,2	0,001
<b>Ictus (%)</b>	13,4	13	13,7	N.S.
<b>PAS(mmHg)(DE)</b>	131 ( 18)	131 (17,9)	131,1 (18)	N.S.
<b>PAD(mmHg)(DE)</b>	74,6 (11)	75,3 (11)	74,2 (10,8)	N.S.
<b>Presión pulso (mmHg)(DE)</b>	56,4 (15)	55,7 (16)	56,9 (16)	0,001
<b>Colesterol LDL (mgr/dl)(DE)</b>	115,5 (35)	112,7 (32)	117,8 (37)	0,001
<b>Colesterol HDL (mgr/dl.)(DE)</b>	53,16 (15,7)	49,8 (13)	56,2 (16)	0,001
<b>Creatinina (mgr/dl)(DE)</b>	1,0 (0,4)	1,12 (0,4)	0,92 (0,4)	0,001
<b>FG &lt; 60ml/ min/m<sup>2</sup> (%)</b>	30,9	24,9	35,5	0,001

**DE:** desviación estándar; **NS:** no significativo; **PA:** presión arterial; **PAS:** presión arterial sistólica; **PAD:** presión arterial diastólica; **Colesterol LDL:** colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; **Colesterol HDL:** colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; **FG:** filtrado glomerular

Los datos de prevalencia de FA por edad y sexo de la serie total de hipertensos se presentan en la **tabla 2**, con una prevalencia de 1,8% en los <65 años y 10,9% en los >65 años, alcanzando cifras de 16% en el grupo de mayores de 85 años. La prevalencia fue mayor en varones en todos los grupos de edad.

**Tabla 2 Prevalencia de Fibrilación Auricular en pacientes hipertensos con tratamiento farmacológico**

<b>EDAD</b>	<b>TOTAL</b> n= 92.079	<b>VARONES</b> n= 40.695	<b>MUJERES</b> n= 51.384
<b>&lt; 55 años (%)</b>	1	1,2	0,8
<b>55-65 años (%)</b>	2,6	3,2	1,9
<b>66-75 años (%)</b>	5,9	7,2	5
<b>76-85 años (%)</b>	11,4	12,9	10,5
<b>≥85 años (%)</b>	16	17,2	15,7
<b>TOTAL</b>	<b>6,2%</b>	<b>6%</b>	<b>6,5%</b>

En la **tabla 3** se presentan los datos de estratificación de riesgo de ictus según grupos de edad y sexo. La proporción con riesgo moderado ( $CHADS_2=1$ ) fue mayor en varones (31,3% frente a 17,4%) y la de riesgo alto ( $CHADS_2>1$ ) mayor en mujeres (82,6% frente a 68,7%). Todos los pacientes hipertensos  $>75$  años tuvieron obviamente riesgo alto. La puntuación de la escala fue mayor conforme aumentaba la edad en todos los grupos. En la recodificación según la escala  $CHA_2DS_2-VAS_C$ , el 62,6 % de los varones en riesgo moderado pasarían a ser de alto riesgo ya que el 3,5% de los mismos, tenían diagnóstico de arteriopatía en la historia clínica, el 53,3% tenían edades entre 65 y 74 años y el 5,8% tenían historia de infarto de miocardio previo. El resultado de forma global sería que el 87,6% de los varones y la totalidad de las mujeres pasarían a ser de alto riesgo.

**Tabla 3 Proporción de pacientes hipertensos con fibrilación auricular por edad, sexo y  $CHADS_2$**

	TOTAL n= 5.731	$CHADS_2$					
		1	2	3	4	5	6
<b>Varones (%)</b>	42,3%	31,3%	37,1%	18,7%	8,3%	3,6%	1,1%
<b>Mujeres (%)</b>	57,7%	17,4%	42,4%	23,4%	10,9%	4,7%	1,1%
<b>EDAD</b>							
<b>&lt;55años</b>	3,5%	80,7%	15,4%	2,4%	1,4%	0	0
<b>55-65 años</b>	9,2%	74,0%	17,6%	6,2%	1,3%	0	0
<b>66-75 años</b>	23,0%	58,6%	24,8%	12,0%	3,3%	0,9%	0,2%
<b>76-85 años</b>	39,2%	0	53,0%	27,0%	12,8%	5,2%	1,4%
<b><math>\geq 85</math> años</b>	25,1%	0	45,4%	29,5%	15,3%	7,7%	1,8%

En la **tabla 4** se presentan la distribución de los factores que se tienen en cuenta en la escala CHADS<sub>2</sub> en las diferentes puntuaciones de la escala. Las puntuaciones de más frecuentes fueron la 2 y la 3 que representan las dos terceras partes de los pacientes. Los factores que mayor peso tienen en la puntuación total son en primer lugar la hipertensión al ser todos los pacientes hipertensos, seguidos de la edad > 75 años, la diabetes hasta la categoría 3 y a partir de aquí el ictus previo y finalmente el factor que menos pondera en la escala es la insuficiencia cardíaca.

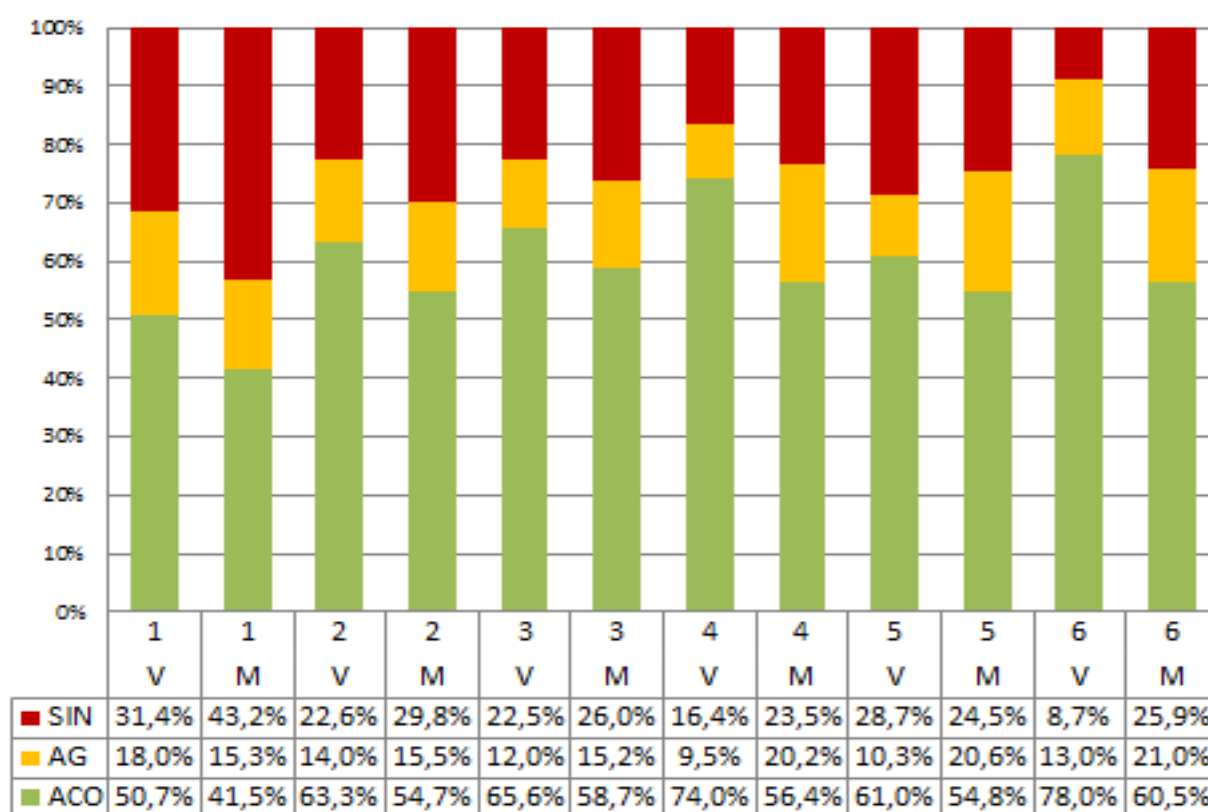
**Tabla 4 Estratificación CHADS2 según factores de riesgo CHADS<sub>2</sub> en pacientes hipertensos con fibrilación auricular**

	<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
	n= 5.731	1334 (23,3%)	2300 (40,1%)	1228 (21,4%)	563 (9,8%)	244 (4,2%)	62 (1,1%)
<b>I.Cardíaca</b>	960 (16,7%)	0	87 (3,8%)	498 (40,5%)	219 (40,7%)	94 (38,8%)	62(100%)
<b>Hipertensión</b>	5731 (100%)	1334 (100%)	2300 (100%)	1228 (100%)	563 (100%)	244 (100%)	62 (100%)
<b>Diabetes</b>	1512 (26,3%)	0	362 (15,7%)	671 (54,6%)	263 (46,7%)	154 (63,6%)	62(100%)
<b>Ictus</b>	768 (13,4%)	0	0	119 (9,6%)	347 (61,6%)	240 (98,3%)	62 (100%)
<b>Edad ≥75años</b>	3679 (64%)	0	1848 (80,3%)	1030 (84%)	509 (90,4%)	230 (95%)	62 (100%)

**I.Cardíaca** : Insuficiencia cardíaca

En la **figura 1** se presentan los resultados del nivel de uso de fármacos antitrombóticos según categoría de CHADS<sub>2</sub> y sexo. Cabe reseñar un nivel de ACO de 56,6 % (60,8% en varones y 53,6 % en mujeres) (datos no mostrados) y en general una mayor proporción de mujeres sin tratamiento antitrombótico o con prescripción de antiagregantes. La proporción de ACO estuvo entre el 47 y 66% en todas las categorías de la escala, con mayor utilización de ACO en los varones que en mujeres, igualmente en todas las categorías (p<0.05).

**Figura 1 Prescripción de fármacos antitrombóticos en pacientes hipertensos con Fibrilación Auricular según escala CHADS<sub>2</sub> y sexo**



V: varón; M: mujer; SIN: sin tratamiento antitrombótico; AG: antiagregantes; ACO: anticoagulantes orales



## DISCUSION

Este estudio analiza la adecuación del tratamiento antitrombótico y las diferencias por género en un amplio número de pacientes hipertensos con fibrilación auricular, y poniendo de manifiesto que solo algo más de la mitad de los sujetos están anticoagulados y casi una tercera parte no toman ningún tratamiento antitrombótico a pesar de que todos, al ser hipertensos, tienen como mínimo tienen riesgo moderado. Existen igualmente diferencias por género en el uso de la terapia antitrombótica, puesto que a los varones se les prescribe más ACO de forma global y existe una mayor proporción de mujeres sin tratamiento antitrombótico o con antiagregantes, ocurriendo este hecho en todas las categorías de la escala, a pesar de que el riesgo de ictus es mayor en las mujeres. La prescripción de ACO, si bien es mayor en los pacientes de alto riesgo que en los de riesgo moderado, tiene una distribución relativamente homogénea en todas las categorías de la escala, cuando sería de esperar una mayor utilización de ACO a mayor nivel de riesgo según las recomendaciones de las guías clínicas. De esta forma, los pacientes que más se beneficiarían de la anticoagulación debido a su alto riesgo, no la están recibiendo, mientras que aquellos que obtiene menos beneficio porque su riesgo es menor reciben el tratamiento con los inconvenientes y riesgos que la terapia anticoagulante conlleva.

Los datos de prevalencia de FA son algo superiores en estudios previos realizados en población general en España, como el PREVICTUS<sup>24</sup> en población de >60 años que reporta cifras globales de prevalencia de 8,5%. Recientemente el estudio CARDIOTENS 2009 reporta prevalencias de 6,14%, similares a las nuestras, en pacientes que consultan en atención primaria y cardiología<sup>15</sup>. También en población hipertensa el estudio PREVHIA<sup>25</sup> reporta datos algo inferiores (5,1%).

En cuanto a la estimación de riesgo de ictus nuestra proporción de 76,7% de riesgo alto

(CHADS<sub>2</sub>>1) es similar a las reportadas por estudios previos en España<sup>14, 15</sup> y algo inferiores a los publicados en la encuesta Europea, si bien las poblaciones no son comparables<sup>12</sup>. Las cifras encontradas de 56,6% de uso de ACO en pacientes de alto riesgo, cuyo rango oscila entre 47% y 66% a lo largo todas las categorías de la escala de CHADS<sub>2</sub>, son subóptimas. Esto coincide con valores reportados en estudios previos cuyos niveles de ACO oscilan entre 39% y 70%<sup>9</sup>, y son similares a la encuesta Europea, con cifras de alrededor de 65% de ACO en pacientes de alto riesgo<sup>12</sup>, pudiendo concluirse que en la práctica clínica, la terapia con ACO no se realiza adecuadamente según el riesgo de ictus. Las elevadas proporciones de mujeres sin anticoagular (46,4% ) y con un nivel de riesgo alto (82,6%) y el de varones sin anticoagular (39,2 %), siendo el nivel de riesgo alto en los mismos de 68,7% es difícilmente explicable. Podrían existir razones por edad, ya que la media de edad es mayor en mujeres, o percepción por parte de los profesionales de menor riesgo en las mujeres, como sucede en otras patologías cardiovasculares, o que las mujeres tuvieran mayor riesgo de sangrado por la edad o la hipertensión, aunque el control de presión arterial es similar en varones y mujeres. Podrían igualmente existir otros factores no analizados en este estudio, que sí reporta la encuesta Europea<sup>18</sup>, que tenían un papel importante en la prescripción de ACO, como el tipo de FA o la disponibilidad ambulatoria de monitores para control de ACO.

Cabe igualmente destacar la importante proporción de pacientes sin ningún tratamiento antitrombótico a pesar de tener una FA con riesgo moderado -alto en todos los casos. También es de reseñar la importante proporción de pacientes en riesgo moderado que reciben ACO, casi el 50% en varones, frente a categorías superiores de la escala con más riesgo sin que exista un aumento progresivo claro a medida que aumenta la puntuación de riesgo al igual que reporta Zimmetbaum et als<sup>13</sup>, lo cual apoya la

hipotesis de sobreutilización relativa en pacientes con riesgo moderado e infrautilización en los de riesgo alto.

Con las nuevas recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología de 2010 se amplían las indicaciones de ACO, sobre todo de los pacientes con riesgo moderado como es señalado en CARDIOTENS 2009<sup>15</sup>, que calcula que el 85% de pacientes con CHAD<sub>2</sub>S <1 sería susceptible de ACO según los nuevos criterios<sup>6</sup>. En nuestro estudio la aplicación de los nuevos criterios supondría que el 100% de las mujeres y el 87,6 % de los varones hipertensos serían de alto riesgo lo cual supone un aumento importante en el número de pacientes susceptibles de ser tratados con ACOS.

Como todos los estudios transversales y registros, el presente trabajo presenta las limitaciones propias de los mismos, impidiendo obtener relaciones de causalidad. En nuestro estudio, el sesgo de selección es minimizado al analizar el total de población en un registro, lo cual representa mejor la realidad en práctica clínica, si bien no es posible la generalización pues solo estudiamos una población de un área concreta. Cabe reseñar el sesgo ocasionado al considerar la FA total, ya que la codificación no permite diferenciar exclusivamente la FA no valvular, aunque consideramos que dado el gran tamaño de la serie esto no afecta a la interpretación de resultados pero, aún con los sesgos ante mencionados, presentamos la información total disponible, con una amplia representación de medio rural, urbano y semiurbano, que puede dar una aproximación importante a la realidad del hipertenso con FA en España. Sería deseable mejorar la difusión de las guías clínicas, tanto para las indicaciones de uso de ACO como la aplicación de las escalas de riesgo hemorrágico, dado el progresivo aumento del número de pacientes susceptibles de ACO, así como la monitorización del uso de fármacos antitrombóticos en relación con el nivel de riesgo en la práctica clínica real, para adecuar las prescripciones, mejorar la cobertura preventiva y minimizar los riesgos.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*.2006; 27:949-53.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*.1991; 22:983-988.
3. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS.Acute stroke with atrial fibrillation.The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*.1996; 27: 1765-9.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study.*JAMA*.2001 9; 285: 2370-5.
5. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 9:295-304.
6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*.2010; 19:2369–429.
7. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27:1979 –2030.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation *Ann Intern Med*. 2007; 146:857-867.
9. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review.*Am J Med*. 2010; 123:638–45.

10. Lewis WR, Fonarow GC, LaBresh KA, Cannon CP, Pan W, Super DM, et al. Differential use of warfarin for secondary stroke prevention in patients with various types of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.*2009; 103:227-31.
11. Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN, Singer DE. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2004; 164:55-60.
12. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al; Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2006 ; 27:3018-26.
13. Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu HT, Xiong Y, Lin J, Kothawala P, Emons M. Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk? *Am J Med.* 2010; 123:446-53.
14. Morillas P, Pallares V, Llisterri JL, Sanchis C, Sanchez T, Facila L, et al. Prevalence of atrial fibrillation and use of antithrombotics in hypertensive patients aged  $\geq 65$  years. The FAPRES trial. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:943-950.
15. Rodríguez-Mañero M, Cordero A, Bertomeu- González V, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Martínez, Mazón et al. Impacto de los nuevos criterios para el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64:649-653.
16. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation.*2001; 103:2365-70.
17. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in Medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke.*2000; 31:822-7.
18. Dagres N, Nieuwlaat R, Vardas PE, Andresen D, Lévy S, Cobbe S, et al. Gender-related differences in presentation, treatment and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007 6; 49(5):572-7.

19. ICPC-2 International Classification of Primary Care, second edition. Prepared by the International Classification Committee of WONCA. Oxford: Oxford University Press; 1998.
20. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007 ; 25:1751-1762.
21. Guidelines for ATC classification. Oslo: Nordic Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 1991.
22. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864-2870.
23. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J* 2008 Jul; 156(1):57-64.
24. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV- ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:616-624.
25. Martín-Rioboo E, García Criado E, Perula De Torres LA, Cea-Calvo L, Anguita Sánchez M, López Granados A, et al. Prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular y enfermedad cardiovascular en hipertensos de Andalucía. Estudio PREHVIA. *Med Clin (Barc)* 2009; 132:243-250.

## TRABAJO 3

### *“Demografía de la hipertensión arterial resistente y características clínicas en 6292 pacientes en atención primaria”*

#### RESUMEN

Se ha reportado recientemente la prevalencia de hipertensión resistente pero no existen estudios específicos sobre su demografía. Este estudio tiene como objetivo analizar la demografía y características clínicas de la hipertensión resistente en una amplia muestra de pacientes en atención primaria. Se diseñó un estudio transversal de todas las historias clínicas informatizadas de pacientes hipertensos en el Área 6 de Madrid (España). De 63.167 pacientes, se seleccionaron 48.744 con tratamiento antihipertensivo, y de éstos se analizaron los que tenían criterios de hipertensión resistente según la American Heart Association.

Se encontró que un total de 6.292 pacientes tenían hipertensión resistente, lo cual representa el 9,9% del total de hipertensos y el 12,9% de los tratados. El 5,5% eran <50 años (8,5% varones y 3,2% mujeres) y el 24,7%  $\geq$  80 años (15,8% varones y 31,4% mujeres) ( $p < 0,001$ ). En pacientes <50 años, la hipertensión resistente se asoció al género masculino (odds ratio mujer/varón (OR) 0,006; intervalo de confianza (IC) 95% 0,00-0,042,  $p < 0,001$ ), presión arterial sistólica, obesidad, ictus y enfermedad renal crónica ( $p < 0,001$ ). En pacientes  $\geq$  80 años se asoció a género femenino (OR 1,27; IC 95% 1,08-1,01;  $p = 0,004$ ), presión arterial sistólica, diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular ( $p < 0,001$ ). Más del 50% de los pacientes  $\geq$  80 años con hipertensión resistente tenían enfermedad cardiovascular. Aunque este es un estudio descriptivo, constituye una muestra de gran tamaño de la Comunidad de Madrid y aporta nueva información que puede ser relevante tanto desde el punto de vista epidemiológico como desde el de la práctica clínica. En conclusión la

prevalencia de hipertensión resistente es del 9,9% en el total de hipertensos y del 12,9% entre los tratados en atención primaria. Uno de cada 4 pacientes con hipertensión resistente es >80 años, estando la hipertensión resistente en este grupo de edad significativamente asociada al sexo femenino, obesidad, diabetes, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica y enfermedad renal crónica. El 5,5% de los pacientes con hipertensión arterial resistente son <50 años, estando en este grupo asociada al sexo masculino, la obesidad, el ictus y la enfermedad renal crónica.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión resistente, definida como la falta de control de la presión arterial ( $\geq 140/90$  mmHg) a pesar del uso concomitante de 3 o más medicaciones antihipertensivas, incluido 1 diurético a la dosis óptima o la mejor tolerada, o con una presión arterial (PA) controlada pero con el uso de 4 medicaciones o más, parece ser un problema importante en la práctica clínica<sup>1,2</sup>. Desde la publicación de las guías de la American Heart Association (AHA) sobre la hipertensión resistente en 2008,<sup>1</sup> ha habido muy pocos estudios que hayan presentado datos sobre la prevalencia de la hipertensión resistente y los trastornos asociados<sup>3-7</sup>. Esto contrasta con las cifras descritas en los ensayos clínicos, que sitúan la prevalencia de hipertensión resistente en un amplio intervalo que va del 15 al 30%<sup>8-10</sup>. Algunos estudios de base poblacional, como el *Framingham Heart Study*<sup>11</sup>, la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) y el Registro Español de Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial, han identificado la raza, la diabetes, la enfermedad cardiovascular (ECV) asociada y la enfermedad renal crónica como factores predictivos de la hipertensión resistente<sup>4,12</sup>. Sin embargo, hay una relativa escasez de datos sobre pacientes hipertensos de menos de 50 años y más de 80 años<sup>13,14</sup>, y no se ha encontrado ningún estudio sobre la demografía de la hipertensión resistente. Consideramos que estos



estudios serían importantes dado el envejecimiento progresivo que se produce en los países desarrollados y porque aportarían también una información adicional relevante tanto desde el punto de vista epidemiológico como de la práctica clínica. Se estima que un 19,3% de los estadounidenses tendrá más de 65 años en 2030, previéndose para el 2050 que 88,5 millones de ellos superen esta edad, más del doble de la población estimada (40,2 millones) en 2010<sup>15</sup>. La mayor parte de las guías de hipertensión no aportan recomendaciones específicas para la población anciana, excepto la declaración de consenso de la *American College of Cardiology Foundation /American Heart Association* (ACCF/AHA)<sup>16-20</sup> y las guías de muy reciente aparición en 2013 de la *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ ESC)<sup>21</sup>. Este estudio tiene 2 objetivos: 1) estimar la frecuencia y las características clínicas de la hipertensión resistente en una muestra amplia formada por todos los pacientes hipertensos tratados en un contexto de atención primaria y 2) analizar la demografía de la hipertensión resistente.

## **MÉTODOS**

### ***Diseño***

Se diseñó un estudio transversal basado en registros informatizados de varones y mujeres con hipertensión del Área de Salud 6 de Madrid. Se incluyó en el estudio a los pacientes que acudieron a su centro de salud en 2008 para la monitorización y para la solicitud de recetas; esta definición incluye a casi todos los pacientes hipertensos en tratamiento con medicación, tanto si reciben tratamiento en atención primaria como si no, ya que la mayor parte de las personas acuden a su centro de salud para obtener las recetas. Del conjunto de la población, un total de 63.167 pacientes cumplía el criterio de calidad de los datos suficiente para poder realizar el análisis. De este grupo, se seleccionó en primer lugar a 48.746 individuos que habían recibido recetas para

fármacos antihipertensivos y, de ellos, se seleccionó a los que cumplían los criterios de hipertensión resistente. Según la definición de la AHA, se consideró que los pacientes tenían hipertensión resistente si la PA era  $\geq 140$  y/o 90 mmHg mientras tomaban 3 fármacos antihipertensivos, incluido 1 diurético, o si estaban tomando 4 fármacos o más, con independencia de que la hipertensión estuviera controlada<sup>1</sup>. Se consideró que había hipertensión si se había diagnosticado anteriormente o si la historia clínica documentaba 3 determinaciones de la presión arterial (PA) en la consulta con valores  $\geq 140/90$  mmHg en 3 días diferentes en un periodo de 3 meses, o bien 1 determinación  $\geq 180/110$  mmHg, en las condiciones habituales de la práctica clínica con el empleo de esfigmomanómetros predominantemente aneroides, calibrados anualmente según un protocolo estándar. Se consideró que la presión arterial estaba bien controlada si las 2 últimas determinaciones en 2 fechas diferentes eran inferiores a 140/90 mmHg, según lo establecido en las recomendaciones de las guías europeas<sup>16-21</sup>.

### ***Variables estudiadas***

Las variables seleccionadas fueron las siguientes: edad, sexo, hábito tabáquico, PA sistólica y PA diastólica (mmHg), peso (kg), altura (cm), índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), colesterol total (mg/dL), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (mg/dL), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (mg/dL), triglicéridos (mg/dL) y creatinina (mg/dL). Se calculó la filtración glomerular estimada ( $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ) mediante la fórmula de *Modification of Diet in Renal Disease-4*<sup>22</sup>. Los valores de analítica se determinaron a partir de las muestras obtenidas principalmente en los centros de salud en condiciones basales después de 8 horas de ayuno y se enviaron a los 2 laboratorios de referencia del área. La morbilidad analizada fue la presencia de un diagnóstico previo en la historia clínica según los códigos de la Clasificación Internacional de Atención Primaria versión 2 (ICPC-2)<sup>23</sup> para los

siguientes trastornos: diabetes (T90), que considera los criterios diagnósticos de determinación de glucemia aleatoria  $\geq 11$  mmol/L, es decir 200 mg/dL, con síntomas clásicos de diabetes, 2 o más determinaciones de glucemia basales  $\geq 7$  mmol/L, es decir 126 mg/dL, y 2 o más determinaciones de glucemia  $\geq 11$  mmol/L, es decir, 200 mg/dL, 2 horas después de una carga oral de 75 g de glucosa; hiperlipemia (T93) según los siguientes criterios: 2 determinaciones de colesterol total  $\geq 6,57$  mmol/L (250 mg/dL) o  $\geq 5,18$  mmol/L (200 mg/dL) si había diabetes o enfermedad cardiovascular (ECV); obesidad (T82), si el índice de masa corporal era  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; y tabaquismo (P17) por el consumo de cualquier cantidad de tabaco.

Se consideraron los siguientes diagnósticos (generalmente obtenidos de informes de alta hospitalaria) en la historia clínica: enfermedad coronaria (K74, K76), insuficiencia cardíaca (K77), enfermedad arterial periférica (K99), enfermedad renal crónica (U99), ictus (K89, K90) y fibrilación auricular (K78). Se consideró que había una ECV si se daba alguno de los trastornos.

Las prescripciones de fármacos antihipertensivos se analizaron según la clasificación de grupos terapéuticos del *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*, que es el sistema europeo para la codificación de fármacos y medicaciones<sup>24</sup>. Se analizaron las siguientes clases de fármacos: antihipertensivos (C02); diuréticos (C03); antagonistas de aldosterona solos o en combinación (C03D,C03E); bloqueantes alfa (C02C); bloqueantes beta (C07); calcioantagonistas (C08) e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, bien inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (C09) o antagonistas de receptores de angiotensina, solos o en combinación.

### ***Análisis de los datos***

Los datos se revisaron y verificaron para detectar posibles errores de codificación, y se

calcularon las distribuciones de frecuencias. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables. Se utilizaron estadísticas de tendencia central: media aritmética y desviación estándar para las variables continuas y distribución de frecuencias relativa (prevalencia) para las variables discretas, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para la comparación de las medias de distintos grupos, se utilizó la prueba de t de Student para las variables independientes binarias, y para las comparaciones de proporciones se aplicó la prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar las variables asociadas de manera independiente a la hipertensión resistente. Se seleccionaron las variables sociodemográficas y clínicas que eran estadísticamente significativas en los análisis bivariantes. El análisis de regresión logística múltiple se llevó a cabo introduciendo de forma secuencial en el modelo todas las variables independientes con un valor de p inferior a 0,05, es decir, edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, filtración glomerular, hiperlipemia, obesidad, diabetes, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria e ictus. Se realizó una regresión logística por separado en la población total y según la edad (< 50 años, 50-79 años, > 80 años) ya que se observó una interacción entre sexo, edad e hipertensión resistente. Las variables que permanecían en el modelo final se consideraron cuando todas ellas alcanzaban significación estadística como factores predictivos independientes. Los datos se presentan en forma de *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza (IC) 95%. La significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) para Windows versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EEUU).

## RESULTADOS

Del total de 63.167 personas cuyas historias clínicas se revisaron, 48.744 estaban recibiendo tratamiento con medicación antihipertensiva (77,2%). De los pacientes tratados por hipertensión, 6.292 cumplían los criterios de hipertensión resistente, lo cual representa una prevalencia estimada del 9,9% (IC 95%: 9,7 a 10,2%) de todos los pacientes hipertensos y del 12,9% (IC 95%: 12,6 a 13,2) de los tratados. La prevalencia estimada de hipertensión resistente en el conjunto de los pacientes hipertensos fue mayor en relación con la edad; la prevalencia fue del 4,4% (4,8% en los varones y 3,7% en las mujeres) en los pacientes de menos de 50 años y del 12,9% (11,7% en los varones y 13,4% en las mujeres) en los pacientes de más de 80 años ( $p < 0,001$ ). En la **tabla 1** se muestran las características generales según la presencia o ausencia de hipertensión resistente. En comparación con los 42.452 pacientes que no presentaban hipertensión resistente, los que sí la presentaban eran con más frecuencia mujeres (57%), tenían una edad significativamente superior (media de edad 70,5 frente a 67,6 años), eran con menos frecuencia fumadores, tenían una prevalencia superior de diabetes, hiperlipidemia y obesidad, y presentaban una filtración glomerular significativamente inferior. La proporción de pacientes con comorbilidad asociada fue también superior en los pacientes con hipertensión resistente ( $p < 0,05$ ).

En el conjunto de la población, el 56,3% de los pacientes tenían una PA controlada ( $< 140/90$  mmHg) (54,8% en los varones y 57,4% en las mujeres,  $p < 0,001$ ). El control fue significativamente mejor en los pacientes de menos de 65 años de edad (58% frente a 55%,  $p < 0,001$ ), en los pacientes con ECV (60% frente a 55%,  $p < 0,001$ ) y en las mujeres de más de 65 años (60% frente a 55%,  $p < 0,001$ ).

**Tabla 1. Características generales de los pacientes con y sin hipertensión resistente**

	Hipertensión resistente (N = 6.292)	Hipertensión no resistente (N = 42.452)	Valor p
<b>Edad en años (DE)</b>	70,5 (12)	67,6 (14)	< 0,001
<b>Sexo (% de mujeres)</b>	57	55,7	0,007
<b>Diabetes (%)</b>	30,8	18,7	< 0,001
<b>Hiperlipidemia (%)</b>	38,2	35,3	< 0,001
<b>Obesidad (%)</b>	52,2	40	< 0,001
<b>Fumadores (%)</b>	4,6	5,8	< 0,001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)(DE)</b>	31(7)	29,5 (21)	< 0,001
<b>PAS (mm/Hg)(DE)</b>	144,8 (30)	132,2 (33)	< 0,001
<b>PAD (mmHg) (DE)</b>	80,9 (25)	77,6 (17)	< 0,001
<b>Colesterol (mg/dl) (DE)</b>	203,2 (48)	207 (66)	< 0,001
<b>Colesterol LDL (mg/dl)(DE)</b>	121 (35)	127 (37)	< 0,001
<b>Colesterol HDL (mg/dl)(DE)</b>	54 (15)	55,6 (16)	< 0,001
<b>Triglicéridos (mg/dl)(DE)</b>	139 (88)	129,6 (79)	< 0,001
<b>Creatinina (mg/dl)(DE)</b>	0,98 (0,5)	0,91(0,5)	< 0,001
<b>FG (mL/minuto/1,73)(DE)</b>	77,5 (38)	83,5 (55)	< 0,001
<b>PA &lt; 140/90 mmHg (%)</b>	19,2	61,7	< 0,001
<b>Enfermedad arterial periférica (%)</b>	2,4	1,8	< 0,001
<b>Enfermedad renal crónica (%)</b>	7,5	3,4	< 0,001
<b>Enfermedad coronaria (%)</b>	15,8	7,7	< 0,001
<b>Fibrilación auricular (%)</b>	13	6,9	< 0,001
<b>Ictus (%)</b>	7,4	5,3	< 0,001
<b>Insuficiencia cardiaca (%)</b>	7,3	3,3	< 0,001

**DE:** desviación estándar; **IMC:** índice de masa corporal; **PAS:** presión arterial sistólica; **PAD:** presión arterial diastólica; **FG:** filtración glomerular; **colesterol HDL:** colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; **colesterol LDL:** colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; **PA:** presión arterial

En la **tabla 2** se muestra la distribución de los pacientes con hipertensión resistente por grupos de edad y sexo. Es de destacar que el 67% de las mujeres y el 46% de los varones con hipertensión resistente tenían una edad superior a 70 años ( $p < 0,001$ ). La hipertensión resistente fue más frecuente en los varones de menos de 50 años y en las mujeres de más de 80 años ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 2. Distribución de los pacientes con hipertensión resistente según la edad y el sexo**

	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad</b>	<b>N = 6.292</b>	<b>N = 2.707</b>	<b>N = 3.585</b>	
<hr/>				
<b>&lt; 50 años (%) N = 346</b>	5,5	8,5	3,2	< 0,001
<b>50-59 años (%) N = 873</b>	13,9	17,1	9,1	< 0,001
<b>60-69 años (%) N = 1493</b>	23,7	28,6	20,5	< 0,001
<b>70-79 años (%) N = 2026</b>	32,2	30,2	35,8	< 0,001
<b>≥80 años (%) N = 1554</b>	24,7	15,8	31,4	< 0,001
<b>Total (%)</b>		43	57	< 0,001
<hr/>				

Por lo que respecta a los tratamientos antihipertensivos, al 59,6% de los pacientes se les prescribían 3 fármacos, al 37,1% se les prescribían 4 fármacos, y al 3,3% se les prescribían 5 fármacos o más. De los pacientes con hipertensión resistente, al 100% se les prescribían diuréticos, al 58,9% bloqueadores beta, al 66,2 % calcioantagonistas y al 97% inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la **tabla 3** se presenta la distribución de los fármacos antihipertensivos prescritos a los pacientes con hipertensión resistente según el sexo, ya fuera como prescripción única o en

combinación. Los diuréticos y los antagonistas de receptores de angiotensina se prescribían con mayor frecuencia a las mujeres, y los bloqueadores beta y alfa y calcioantagonistas, a los varones. Al 9,3% de pacientes con hipertensión resistente, se les prescribían antagonistas de aldosterona. Al 14% de los pacientes se les prescribían bloqueadores alfa (20% en los varones y 9,53 % en las mujeres,  $p < 0,001$ ).

**Tabla 3. Distribución de las prescripciones de fármacos antihipertensivos en pacientes con hipertensión resistente según el sexo**

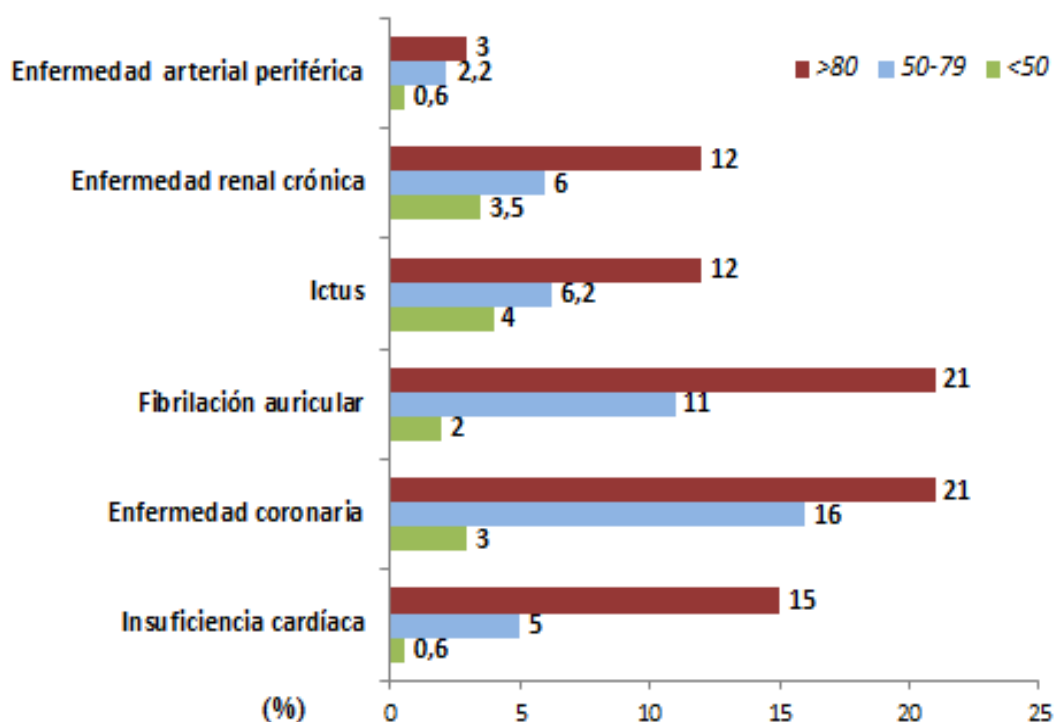
	<b>Total</b> N=6.292	<b>Varones</b> N=2.707	<b>Mujeres</b> N=3.585	<b>Valor p</b>
<b>Número de fármacos (n)(DE)</b>	3,44 (0,56)	3,45 (0,57)	3,43 (0,55)	0,17
<b>Diuréticos (%)</b>	71,1	66,8	74,3	<0,001
<b>Betabloqueante + Diurético (%)</b>	4,4	4,8	4,1	0,02
<b>Betabloqueante (%)</b>	54,5	56	53,4	0,01
<b>IECA (%)</b>	34,8	35,4	34,4	0,36
<b>IECA + Diurético (%)</b>	23	23,5	22,6	0,25
<b>ARA (%)</b>	17	15,4	18,2	0,01
<b>ARA + Diurético (%)</b>	22,6	23,5	22	0,01
<b>Calcioantagonistas (%)</b>	66,2	67,7	65,1	0,03
<b>Antagonistas de aldosterona (%)</b>	9,3	8,7	9,7	0,02
<b>Alfabloqueante (%)</b>	14	20	9,5	<0,001

**DE:** desviación estándar; **IECA:** inhibidores de enzima de conversión de la angiotensina; **ARA:** antagonistas de receptores de angiotensina



Es de destacar que más del 50% de los pacientes con hipertensión resistente de edad superior a 80 años presentaban alguna ECV (61,4% en los varones y 52,3% en las mujeres) ( $p < 0,001$ ). Un 34,4% presentaba una ECV, un 13,7% tenía 2, un 4,8% tenía 3, un 1,7% tenía 4, un 0,4% tenía 5 y un 0,1% tenía 6. La ECV era más prevalente en los varones en todos los grupos de edad ( $p < 0,001$ ). En la **figura 1** se presentan los datos relativos a la prevalencia de la ECV según la edad. La comorbilidad asociada más frecuente fue la enfermedad coronaria y la fibrilación auricular en los pacientes de más de 80 años y el ictus y la enfermedad renal en los pacientes de menos de 50 años.

**Figura 1. Enfermedad cardiovascular en la hipertensión resistente según la edad.**



Los resultados del análisis de regresión logística de las características clínicas asociadas a la hipertensión resistente se presentan en la **tabla 4**. Dado que la edad y el sexo mostraron una interacción estadísticamente significativa (OR: 1,007, IC 95%: 1,001-1,002;  $p = 0,02$ ), se llevó a cabo un análisis estratificado según la edad, con objeto de verificar el efecto de las variables en cada grupo de edad. No se observaron diferencias en el análisis estratificado según el sexo.

**Tabla 4. Análisis de regresión logística múltiple con las características clínicas asociadas a la hipertensión resistente**

	Odds ratio	IC 95%	Valor de p
<b>Edad</b>	1,02	1,01-1,02	< 0,001
<b>Sexo (mujeres/varones)</b>	1,09	1,02-1,17	0,014
<b>PA sistólica (mmHg)</b>	1,03	1,028-1,032	< 0,001
<b>PA diastólica (mmHg)</b>	1,004	1,003-1,006	< 0,001
<b>Obesidad</b>	1,58	1,5-1,7	< 0,001
<b>Diabetes</b>	1,64	1,53-1,77	< 0,001
<b>Insuficiencia renal</b>	1,99	1,74-2,3	< 0,001
<b>Enfermedad coronaria</b>	2,1	1,89-2,3	< 0,001
<b>Fibrilación auricular</b>	1,78	1,6-1,9	< 0,001
<b>Ictus</b>	1,2	1,07-1,4	0,003
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	1,6	1,4-1,8	< 0,001

**IC 95%:** intervalo de confianza del 95%; **PA:** presión arterial

Los resultados del análisis de regresión logística de las características clínicas asociadas a la hipertensión resistente según la edad se presentan en la **tabla 5**. Un total del 5,5% de los pacientes tenía menos de 50 años, el 69,8% tenía entre 50 y 79 años y el 24,7% tenía una edad superior a los 80 años. En los pacientes de menos de 50 años, la hipertensión resistente se asociaba al sexo masculino (OR mujeres/varones: 0,006; IC 95%: 0,00-0,042;  $p < 0,001$ ), la presión arterial sistólica, la obesidad, el ictus y la enfermedad renal crónica ( $p < 0,001$  en todos los casos). En los pacientes de edad superior a 80 años, la hipertensión resistente se asociaba al sexo femenino (OR mujeres/varones 1,27; IC: 95% 1,08 a 1,1;  $p = 0,004$ ), la presión arterial sistólica, la diabetes, la obesidad, la enfermedad renal crónica, la enfermedad coronaria y la fibrilación auricular ( $p < 0,001$  en todos los casos).

**Tabla 5 Análisis de regresión logística múltiple con las características clínicas asociadas a la hipertensión resistente por edades**

	< 50 N = 346			50-79 N = 4.393			≥ 80 N = 1.554		
	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
<b>Sexo (M/V)</b>	0,006	0,00-0,042	< 0,001	0,36	0,16-0,8	< 0,001	1,27	1,08-1,1	0,004
<b>PA sistólica (mmHg)</b>	1,03	1,02-1,05	< 0,001	1,03	1,03-1,03	< 0,001	1,04	1,03-1,05	< 0,001
<b>Obesidad</b>	1,59	1,2-2,1	0,001	1,61	1,46-1,75	< 0,001	1,37	1,18-1,6	< 0,001
<b>Diabetes</b>	-	-	-	1,5	1,37-1,66	< 0,001	1,58	1,35-1,85	< 0,001
<b>Insuficiencia renal</b>	2,48	1,08-5,6	0,03	1,8	1,57-2,2	< 0,001	2,02	1,59-2,56	< 0,001
<b>Enfermedad coronaria</b>		-	-	2,05	1,8-2,3	< 0,001	2,32	1,9-2,8	< 0,001
<b>Fibrilación auricular</b>	-	-	-	1,84	1,6-2,2	< 0,001	1,8	1,5-2,15	< 0,001
<b>Ictus</b>	3,9	1,83-8,4	< 0,001	1,22	1-1,47	0,03	-	-	-
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	-	-	-	1,71	1,3-2,2	< 0,001	-	-	-

**OR:** odds ratio; **IC95%:** intervalo de confianza del 95%; **(M/V):** razón mujer varón; **PA:** presión arterial.

## DISCUSIÓN

Este estudio aporta datos recientes sobre la prevalencia estimada, la demografía y las características clínicas de la hipertensión resistente en la práctica clínica ordinaria en un grupo amplio de pacientes hipertensos tratados en atención primaria. Se observó una asociación muy importante con la edad, según lo indicado por la observación de que 2 de cada 3 mujeres y 1 de cada 2 varones con hipertensión resistente tenían más de 70 años de edad. El sexo masculino, la presión arterial sistólica, la obesidad, el ictus y la enfermedad renal crónica se asociaban de manera independiente a la hipertensión resistente en los individuos de edad inferior a 50 años. El sexo femenino, la presión arterial sistólica, la obesidad, la diabetes, la enfermedad coronaria, la fibrilación auricular y la enfermedad renal crónica se asociaban de manera independiente a la hipertensión resistente en los pacientes de más de 80 años. Más del 50% de los pacientes de edad superior a 80 años con hipertensión resistente presentaban alguna ECV.

Nuestros resultados de una prevalencia estimada de hipertensión resistente en este estudio fueron similares a los obtenidos en estudios observacionales previos<sup>3-7</sup>. De igual modo, la mayor frecuencia de comorbilidades y ECV asociadas concuerda con lo indicado por estudios observacionales previos<sup>3-6,25</sup> y con un reciente análisis longitudinal que indicó un riesgo de eventos cardiovasculares un 50% superior en los pacientes con hipertensión resistente a lo largo de 5 años de seguimiento<sup>26</sup>. No obstante, la elevada prevalencia observada en los ensayos clínicos (15%-30%)<sup>8-10</sup> resulta sorprendente, a pesar de que estos estudios hayan presumiblemente controlado todos los sesgos. Esta disparidad en los datos refleja la diferencia de metodología utilizada y las diferencias basales existentes entre los pacientes de los ensayos clínicos y los de la comunidad: en los ensayos clínicos, la población tiende a ser de mayor edad y a tener

una mayor comorbilidad cardiovascular en comparación con la población hipertensa general<sup>27, 28</sup>.

La tasa de control de la presión arterial fue similar a la descrita en estudios previos en la población española, como el registro CARDIOTENS 2009<sup>29</sup>. En otros estudios la tasa de control fue superior, aunque estos resultados no son comparables debido a diferencias en las poblaciones de estudio y, en el caso del estudio MERICAP, incluso en el punto de corte utilizado para definir dicho control (PA < 130/80 mmHg en diabéticos)<sup>30, 31</sup>. Así mismo el control de la PA en el conjunto de la población empeoraba a medida que aumentaba la edad, de manera similar a los resultados presentados por el PRESCAP 2010<sup>32</sup>.

Una observación destacada fue el consumo aparentemente bajo de los antagonistas de la aldosterona en nuestro registro, ya que se considera un factor importante en la reducción de la PA en pacientes anteriormente diagnosticados como resistentes<sup>33, 34</sup>; sin embargo, durante el periodo de tiempo estudiado (2008), el uso de estos fármacos era infrecuente en los adultos con hipertensión resistente. Hay pocos datos que puedan usarse para una comparación. Los datos de la *National Health and Nutrition Examination Survey* de 2003 a 2008 indican un 3% a 15% de prescripción de antagonistas de aldosterona en la hipertensión resistente<sup>3, 5</sup>. Estudios recientes de pacientes candidatos a una denervación renal han descrito una prescripción de entre el 17% en el estudio Simplicity y el 82% en pacientes controlados en un programa multidisciplinar sobre la denervación renal en un contexto español<sup>35, 36</sup>.

Los datos de la distribución de edades y sexos de la hipertensión resistente son difíciles de comparar ya que no hay estudios observacionales que analicen este extremo. Varios ensayos clínicos han descrito un resultado favorable con el tratamiento de la hipertensión en los ancianos, pero estos estudios no han aportado una guía clara para

establecer un valor específico de PA que pueda usarse para diagnosticar la hipertensión o como objetivo para el tratamiento, y hay una relativa falta de datos en pacientes de menos de 50 años y de más de 80 años<sup>13, 14, 20</sup>. Estudios recientes como el ensayo HYVET<sup>13</sup> han descrito los efectos favorables del tratamiento de los pacientes de más de 80 años, pero estos pacientes estaban en general más sanos que los de la población general; solamente un 11,8% tenían antecedentes de ECV y el tratamiento se basó en 2 fármacos, con un objetivo de alcanzar una presión arterial de 150/80 mmHg. Solo hay datos limitados respecto a la posibilidad de que los pacientes con una PA sistólica inicial de entre 150 y 159 mmHg puedan obtener un beneficio con el tratamiento<sup>37</sup>. No obstante, las guías de ACCF/AHA 2011 consideran que los valores < 140 mmHg para los individuos de edad < 80 años son apropiados, pero para los de edad ≥80 años, si se tolera, se puede aceptar un valor de 140 a 145 mmHg<sup>20</sup>. Cabría plantearse si tiene sentido fijar un objetivo de PA de < 140 mmHg e incluirlo como criterio de hipertensión resistente a estas edades tan avanzadas, cuando una reducción de la PA hasta este nivel puede no ser deseable, sobre todo en pacientes con una ECV asociada<sup>38</sup>. Por otro lado, la prevalencia de hipotensión ortostática podría ser de hasta un 20% en los pacientes hipertensos muy ancianos, lo que podría estar relacionado con trastornos vasculares del sistema autónomo, enfermedad renal crónica y deterioro cognitivo<sup>39-41</sup>. Las recientes guías de 2013 de las ESH/ESC mencionan que la recomendación de reducir la PA sistólica a < 150 mmHg en los individuos ancianos con una PA sistólica ≥160 mmHg se basa claramente en la evidencia, a diferencia de la recomendación de < 140 mmHg. Sin embargo, al menos en los ancianos de menos de 80 años de edad, puede considerarse el uso de un tratamiento antihipertensivo a valores de PA sistólica ≥140 mmHg y con un objetivo de valores < 140 mmHg, si los individuos se encuentran en buen estado y el tratamiento se tolera bien<sup>21</sup>.

## ***Limitaciones***

Nuestro estudio tiene las limitaciones características de todos los estudios transversales y de registro. El sesgo de selección se redujo al mínimo, ya que se analizó a toda la población del registro, pero los resultados no pueden generalizarse, ya que nuestra población procede de un área relativamente limitada. Dado que no había datos disponibles, no se pudo analizar la adherencia de los pacientes al tratamiento, la inercia terapéutica, la presión para aumentar el número de fármacos, ni la idoneidad de las dosis máximas; por consiguiente, nuestros datos de prevalencia de hipertensión resistente pueden estar sobreestimados, al igual que en otros estudios observacionales<sup>3-7</sup>. Además, no se ha podido determinar el "efecto de bata blanca" existente, que puede ser de hasta un 37,5% de los casos de hipertensión resistente, según el Registro Español de Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial<sup>6</sup>. De igual modo, no se pudo analizar el consumo de sal -se ha demostrado que la reducción del consumo de sal reduce los valores de PA en hasta un 20%<sup>42</sup> y no se puede garantizar tampoco la exclusión de la hipertensión secundaria, sobre todo por hiperaldosteronismo, que se da en hasta un 10% de las personas con hipertensión resistente<sup>43</sup>. Estudios recientes indican que los factores de confusión frecuentes en el diagnóstico de la hipertensión resistente realizado en la consulta, especialmente en cuanto a la adherencia al tratamiento, pueden ser de hasta un 81%<sup>44</sup>. Las estimaciones presentadas aquí pueden sobreestimar la prevalencia real de la hipertensión resistente. Lo que proporciona nuestro estudio es una estimación de la prevalencia de la hipertensión resistente aparente.

## CONCLUSIONES

Uno de 4 pacientes con hipertensión resistente tiene más de 80 años de edad. En los pacientes de menos de 50 años, la hipertensión resistente se asocia al sexo masculino, la obesidad, el ictus y la enfermedad renal. En los pacientes de más de 80 años, la hipertensión resistente se asocia al sexo femenino, la obesidad, la diabetes, la cardiopatía y la enfermedad renal. Aunque la edad y el sexo son factores no modificables, las guías para el tratamiento de la hipertensión resistente deben tener en cuenta esta distribución y la prevalencia elevada de la ECV en los individuos muy ancianos, para evitar un posible exceso de tratamiento y efectos adversos. Aunque este es un estudio descriptivo, constituye una muestra de gran tamaño de la Comunidad de Madrid y aporta nueva información que puede ser relevante tanto desde el punto de vista epidemiológico como desde el de la práctica clínica.



## **BIBLIOGRAFIA**

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008; 51:1403-19.
2. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ* .2012; 345:e7473.
3. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011; 57:1076-80.
4. McAdam-Marx C, Ye X, Sung JC, Brixner DI, Kahler KH. Results of a retrospective, observational, pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther*. 2009; 31:1116-23.
5. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011; 124:1046-58.
6. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; 57: 898-902.
7. Gee ME, Bienek A, McAlister FA, Robitaille C, Joffres M, Tremblay MS, et al. Factors associated with lack of awareness and uncontrolled high blood pressure among Canadian adults with hypertension. *Can J Cardiol*. 2012; 28:375-82.
8. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chane CL, Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, on behalf of the ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011; 29: 2004 –2013.
9. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure

control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*.2002; 4: 393–404.

10. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al, for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorthiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*.2008; 359: 2417–2428.

11. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*.2000; 36:594–599.

12. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensive and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*.2012; 30: 1211-6.

13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1887-98.

14. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2008; 336(7653):1121-3.

15. Vincent G, Velkoff V. The next four decades. The Older Population in the United States: 2010 to 2050 Population Estimates and Projections U.S. Census Bureau 2008. May 2010; 25-1138.

16. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*.2003; 21:1983–1992.

17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Hypertension*.2003; 42:1206–1252.

18. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.*2007; 25: 1751-1762.
19. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.*2009; 27:2121–2158.
20. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF Task Force. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents.*Circulation.*2011; 123:2434-506.
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al.2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).*J Hypertens.*2013; 31:1281-357.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.*1999; 130: 461-470.
23. Lamberts H, Wood M. ICPC: International Classification of Primary Care. Oxford: Oxford University Press, 1987.
24. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2013. Oslo, 2012.Available in [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_publications/guidelines/](http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/)
25. Armario P, Oliveras A, Hernández Del Rey R, Ruilope LM, De La Sierra A. Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension. *Med Clin.*2011; 137: 435-9.
26. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.*2012; 125:1635-42.

27. Ahmed MI, Calhoun DA. Resistant hypertension: bad and getting worse. *Hypertension*. 2011; 57:1045–1046.
28. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation*. 2012; 125:1594-6.
29. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácila L, Bertomeu-González V, Cosín J, et al. Factors associated with uncontrolled hypertension in patients with and without cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 587-93.
30. Rodríguez Pérez MC, Cabrera de León A, Morales Torres RM, Domínguez Coello S, Alemán Sánchez JJ, Brito Díaz B, et al. Factors associated with knowledge and control of arterial hypertension in the Canary Islands. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65:234-40.
31. Llisterri JL, Barrios V, de la Sierra A, Bertomeu V, Escobar C, González-Segura D. Blood pressure control in hypertensive women aged 65 years or older in a primary care setting. MERICAP study. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:654-60.
32. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Moreno FJ, Pallarés V, Galgo A; Clinical Profile and Blood Pressure Control in Patients Managed in Primary Care in Spain: Are There any Differences between the Young and the Old? *Rev Esp Cardiol*. 2013.
33. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49:839-45
34. Rodilla E, Costa JA, Pérez-Lahiguera F, Baldó E, González C, Pascual JM. Spironolactone and doxazosin treatment in patients with resistant hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62: 158-66.
35. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal Sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Simplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 1903–9.
- 36-Fontenla A, García-Donaire JA, Hernández F, Segura J, Salgado R, Cerezo C, et al. F. Management of Resistant Hypertension in a Multidisciplinary Unit of Renal Denervation: Protocol and Results. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66:364-370.

37. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665.
38. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884-93.
39. Shibao C, Biaggioni I. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. *Hypertension*.2010; 56:1042–4.
40. Franceschini N, Rose K, Astor B, Couper D, Vupputuri S. Orthostatic hypotension and incident chronic kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Hypertension*.2010; 56:1054–9.
41. Mehrabian S, Duron E, Labouree F, Rollot F, Bune A, Traykov L, et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci*.2010; 299:45–8.
42. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell’Italia LJ et al. Effects of dietary sodium restriction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial.*Hypertension*.2009; 54: 475– 481.
43. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*.2008; 371:1921-6.
44. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H et al. Resistant hypertension? .Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*.2013; 31: 766-74.

## TRABAJO 4

### *“Impacto de la monitorización ambulatoria de presión arterial en el control de los hipertensos no tratados, infratratados y resistentes en población mayor en España”*

#### RESUMEN

La hipertensión no controlada ha sido analizada según el estatus de tratamiento (no tratada, infratratada y resistente aparente). Sin embargo, no se ha analizado el impacto de la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) en estos subgrupos y ello podría tener importantes implicaciones para el tratamiento. Se estudió a 1118 sujetos de 60 y más años de edad procedentes de un estudio de base poblacional. Se realizaron 3 tomas de presión arterial convencional (PA) y MAPA de 24 horas bajo condiciones estandarizadas. La hipertensión no controlada (media de las 2 últimas cifras de presión arterial convencional  $\geq 140/90$  mmHg) fue considerada infratratada si los sujetos utilizaban tratamiento con 1 o 2 fármacos antihipertensivos y resistente aparentemente al tratamiento si utilizaba 3 o más fármacos. Se evaluó el efecto de bata blanca si la presión convencional era  $\geq 140/90$  mmHg y la PA de MAPA en 24 horas era  $< 130/80$  mmHg. De los 720 sujetos hipertensos (edad media,  $72,3 \pm 6,3$  años; 51,3%, varones), 64,4% tenían PA convencional  $\geq 140/90$  mmHg, y de éstos 39,9% fueron no tratados, 49,5% infratratados, y 10,6% resistentes aparentes al tratamiento. Del total de sujetos hipertensos no controlados, el efecto de bata blanca estuvo presente en el 52,4% de los no tratados, en el 53,5% de los infratratados, y en el 49% de los resistentes aparentes al tratamiento. En conclusión la mitad de los sujetos hipertensos mayores de 60 años con presión arterial casual descontrolada están controlados según la MAPA, independientemente del status de tratamiento. Estos hallazgos sugieren la reconsideración de las necesidades de tratamiento farmacológico en este amplio grupo

de hipertensos de bata blanca, los cuales probablemente no necesitarían ni tratamiento farmacológico, ni intensificación del mismo.

## **INTRODUCCION**

La hipertensión es un serio problema de salud pública, ya que es muy prevalente tanto en países desarrollados como en desarrollo, siendo especialmente prevalente en personas de mayor edad <sup>1-4</sup>. Como consecuencia, la hipertensión es el principal factor de riesgo para la carga mundial de morbilidad, lo que representa 7,6 millones de muertes prematuras y el 7% de discapacidad años de vida ajustados a nivel mundial <sup>1,5</sup>. Aunque la hipertensión es fácilmente detectable y se puede controlar con el tratamiento adecuado, el grado de control de la presión arterial (PA) sigue siendo insuficiente en la mayoría de las poblaciones <sup>3,4, 6-9</sup>.

Numerosos factores son responsables del bajo control de la hipertensión <sup>10</sup>. Muchos pacientes hipertensos siguen sin ser identificados o no se tratan <sup>3, 4, 6-8</sup>. Otro factor importante es el manejo inadecuado de los pacientes por parte de sus profesionales de la salud y la escasa adherencia al tratamiento prescrito de los pacientes <sup>11, 12</sup>. El factor más desafiante en la práctica clínica es la hipertensión resistente (falta de control con al menos 3 fármacos antihipertensivos) <sup>13,14</sup>.

Un estudio reciente ha cuantificado la hipertensión no controlada y sus características diferenciales en función de su estado de tratamiento (no tratado, infratratado y resistente aparente al tratamiento), lo que podría ayudar en la implementación de estrategias específicas en cada grupo para mejorar el control de la PA <sup>1</sup>. Estos hallazgos se basaron en mediciones de la PA en la clínica. Sin embargo, la MAPA puede eliminar el efecto de bata blanca, lo que proporciona una estimación auténtica de la medias de PA y del nivel de control, y es mejor predictor de eventos que las medidas de PA en la

consulta<sup>16-19</sup>.

Algunos estudios han evaluado el impacto de la MAPA en la frecuencia de la hipertensión resistente en la práctica clínica<sup>14, 20, 21</sup>. Sin embargo, el impacto de la MAPA en el control de la hipertensión en los subgrupos de tratamiento no controlados no se ha evaluado completamente en estudios poblacionales, y podría tener importantes implicaciones en el tratamiento. El número de hipertensos no controlados tanto los no tratados, los infratratados, como los resistentes al tratamiento, podría variar en gran medida a partir de las cifras más precisas de control de la PA que se obtienen a través de la MAPA. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue estimar la frecuencia de hipertensión no controlada según el estado de tratamiento o resistencia al mismo, y evaluar cómo esta frecuencia cambiaría según MAPA en adultos mayores en España, un grupo de edad en que la hipertensión es más frecuente.

## **METODOLOGIA**

### ***Diseño del estudio y población***

Se realizó un análisis transversal de la segunda ola del estudio ENRICA (Encuesta Nacional de Nutrición y Riesgo Cardiovascular) en personas mayores de 60 años, una cohorte iniciada en 2008-2010 con las personas seleccionadas mediante un muestreo aleatorio de la población de 60 años y mayores en España<sup>7,22</sup>. Esta segunda ola se llevó a cabo en 2012 entre 2519 individuos vivos e incluyó una entrevista telefónica sobre el estado de salud, estilo de vida y morbilidad, así como una visita al domicilio para toma de la PA, la antropometría, la dieta habitual y la medicación prescrita.

Debido a razones logísticas y de costos, la MAPA se ofreció a 1.698 personas, y se realizó en 1.328 sujetos (tasa de respuesta, el 78,2%). En comparación con los sujetos sin la MAPA, los sujetos con MAPA tenían la misma edad, proporción de varones,



nivel de educación, índice de masa corporal (IMC), proporción de diabetes, tabaquismo e historia previa de enfermedad cardiovascular (datos no mostrados).

Los participantes del estudio dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario "La Paz".

### ***Variables de estudio***

Los participantes del estudio reportaron su edad, el consumo de tabaco y el número de visitas realizadas en atención primaria en el último año. También se recogieron los consejos médicos que habían recibido sobre la actividad física, la dieta o el consumo de sal. El consejo médico se consideró como una respuesta afirmativa a las siguientes preguntas: "¿Ha recibido información sobre la actividad física, la dieta o el consumo de sal por parte de su enfermera o médico? El peso y talla se midieron en condiciones estandarizadas. El IMC fue calculado como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado. La obesidad se definió como un  $IMC \geq 30 \text{ kg / m}^2$ .

Los participantes también reportaron si habían sido diagnosticados de diabetes, hiperlipidemia, y enfermedad cardiovascular. El uso de fármacos se recogió mediante una entrevista y se verificaron los envases de medicamentos durante las visitas a domicilio. Los fármacos antihipertensivos fueron clasificados de acuerdo a las guías internacionales<sup>23, 24</sup>.

### ***Medición de la presión arterial***

La PA convencional se midió por personal entrenado, usando los procedimientos y condiciones estándar, con dispositivos validados automáticos (Omron M6) y manguitos de tamaño apropiado. La PA se determinó tres veces a intervalos de 2 minutos, después de descansar 5 minutos en una posición sentada. En los análisis, la PA se calculó como la media de las dos últimas de las tres lecturas realizadas. Posteriormente, se realizó MAPA de 24 horas usando un dispositivo oscilométrico no invasivo automatizado y

validado (Microlife® monitor de WatchBPO3)<sup>25</sup>, programado para registrar la PA en intervalos de 20 minutos durante el día y en 30 minutos durante la noche para el periodo de 24 h. Se utilizaron manguitos de dimensiones apropiadas. La mayoría de los registros se realizaron en días laborables y los pacientes fueron instruidos para mantener sus actividades habituales, pero manteniendo el brazo extendido e inmóvil en el momento del inflado del manguito. Se consideró MAPA válido si tenía 24 horas de duración y al menos el 70% de las mediciones de PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) correctas<sup>24</sup>,<sup>26</sup>. Los períodos diurnos y nocturnos se definieron individualmente de acuerdo con la información de los sujetos de la hora de levantarse y acostarse.

Con base en la PA convencional, se definió la hipertensión arterial como la PAS  $\geq 140$  mmHg, la PAD  $\geq 90$  mmHg o si los sujetos estaban actualmente con tratamiento farmacológico antihipertensivo<sup>23, 24, 26</sup>. Se consideró hipertensión arterial tratada si los sujetos contestaron afirmativamente a la siguiente pregunta: "¿Le ha recetado su médico un medicamento antihipertensivo?" y "¿Está tomando este medicamento para su presión arterial?" En los hipertensos se consideró control de PA si la PAS era  $< 140$  y la PAD  $< 90$  mmHg<sup>23, 24, 27</sup>. Este umbral corresponde a la definición de la hipertensión y objetivo terapéutico de la presión arterial para todas las edades en el momento de la encuesta<sup>23, 24, 27</sup>, es el que habitualmente se utiliza en la mayoría de las encuestas poblacionales<sup>6-8</sup>, y tiene un valor consensuado de MAPA equivalente (130/80 mmHg para la PA de 24 horas)<sup>24, 26</sup>. En consecuencia, el control ambulatorio de 24 horas se definió como la media de 24 h de PAS  $< 130$  mmHg y de PAD  $< 80$  mmHg, el control diurno ambulatorio se definió como medias diurnas de PAS  $< 135$  mmHg y de PAD  $< 85$  mmHg, y el control nocturno ambulatorio se consideró como media nocturna de PAS  $< 120$  mmHg y de PAD  $< 70$  mmHg<sup>24, 26</sup>.

### *Análisis estadístico*

Se incluyeron 1.118 individuos con  $\geq 70\%$  de MAPA válida e información completa sobre las variables del estudio (84,2% del total disponible con MAPA). De estos, 720 eran hipertensos de acuerdo con la definición basada en la PA convencional. Se calcularon los pacientes con control de la PA y, a continuación, se clasificó a los pacientes con falta de control de la PA ( $\geq 140 / 90$  mmHg), de acuerdo con el tratamiento farmacológico antihipertensivo en 3 grupos: 1) sin tratamiento, 2) con toma de uno o dos fármacos antihipertensivos (pacientes infratratados), y 3) con el uso concomitante de  $\geq 3$  diferentes fármacos antihipertensivos (hipertensión resistente al tratamiento aparente) (aTRH) <sup>13,15</sup>.

Se calculó la proporción de sujetos con efecto de bata blanca (PA convencional  $\geq 140 / 90$  mmHg y la PA ambulatoria  $< 130/80$  mmHg) <sup>24,26</sup>, en los 3 grupos de tratamiento. Se consideró hipertensión resistente verdadera en los pacientes con aTRH si la PA de 24 horas era  $\geq 130 / 80$  mmHg.

Se realizaron varios análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los principales resultados en relación a los umbrales alternativos de PA propuestos por algunos autores para condiciones específicas. En particular, a pesar de que la PA convencional sólo se midió en 1 ocasión, también se utilizó el umbral de la PA de 135/85 mmHg sugerido para la definición de la hipertensión basada en múltiples lecturas de la PA en hogar durante varios días <sup>28</sup> y se comparó con la PA ambulatoria diurna. Se realizó un análisis de sensibilidad adicional utilizando el recientemente propuesto objetivo de PA de 150/90 mmHg para las personas mayores <sup>29</sup>, y su equivalente aproximado en PA de 24 horas (140/90 mmHg) <sup>30</sup>.

Se utilizó la media y desviación estándar para las variables continuas, y la distribución relativa de frecuencias para las variables categóricas. Para la comparación de medias

entre grupos se utilizaron las pruebas t de Student y el análisis de la varianza entre los grupos, y para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ . Se utilizó el programa SPSS versión 19.0 para el análisis estadístico.

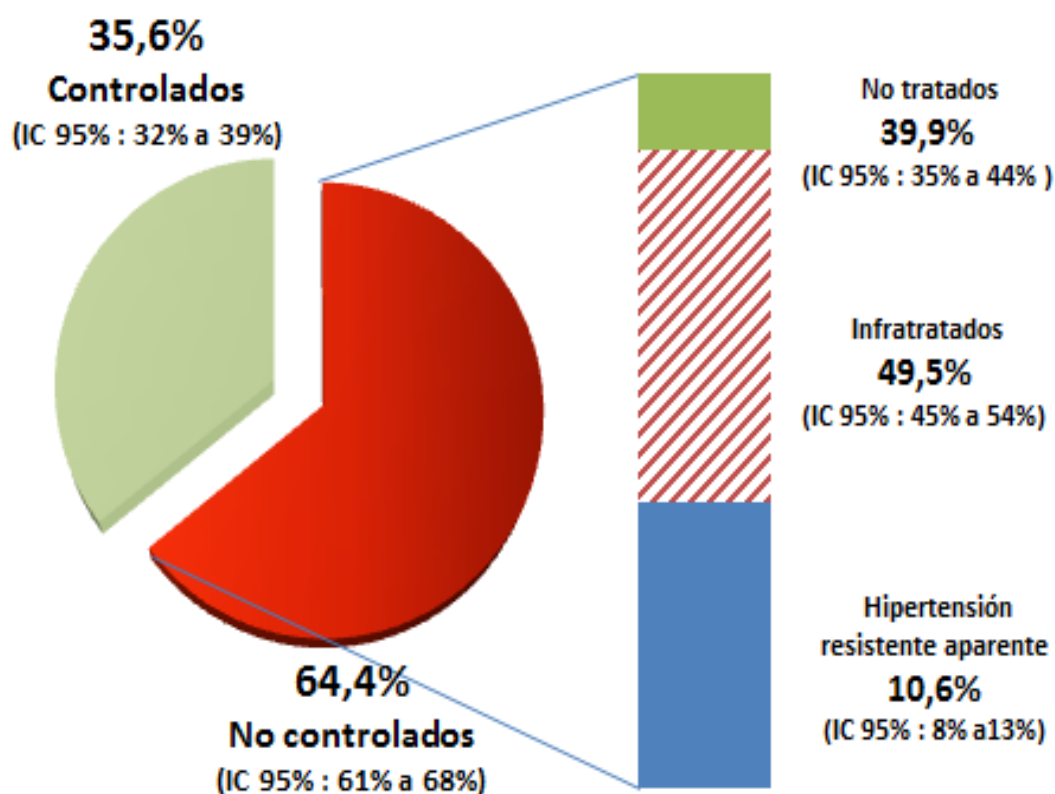
## RESULTADOS

### *Hipertensión no controlada de acuerdo a status de tratamiento*

De los 720 sujetos hipertensos (edad media:  $72,3 \pm 6,3$ ; 51,3% varones), el 64,4% tenía la PA  $\geq 140 / 90$  mmHg (**Tabla 1, Figura 1**). Entre los sujetos hipertensos no controlados no tratados, el 65% eran hipertensos no conocidos previamente. Entre los sujetos no controlados tratados, el 82,4% estaban tomando uno o dos medicamentos antihipertensivos y el 17,6% tres o más.

De los sujetos no controlados, el 39,9% eran no tratados, el 49,5% eran infratratados, y el 10,6% eran aparentemente resistentes al tratamiento (Figura 1). Si tenemos en cuenta un objetivo de presión arterial de 150/90 mmHg, el 36,9% de los sujetos tenían la PA  $\geq 150 / 90$  mmHg y de éstos, el 38,5% eran no tratados, el 48,7% eran infratratados, y el 12,8% tenían aTRH.

**Figura 1 Control de presión arterial y proporción de pacientes con hipertensión no tratada, infratratada y resistente en pacientes con hipertensión no controlada**



**Controlado:** presión arterial convencional (PA) <140/90 mmHg; **No controlada:** PA ≥140 / 90 mmHg. **No tratado:** PA ≥140 / 90 mmHg y sin fármacos antihipertensivos; **infratratado:** PA ≥140 / 90 mmHg y tomando uno o dos fármacos antihipertensivos; **Hipertensión resistente aparente:** PA ≥140 / 90 mmHg y uso de tres o más fármacos antihipertensivos.

**Tabla 1. Características generales de los sujetos hipertensos de acuerdo al control de la presión arterial y el estatus de tratamiento**

	Total	Controlados	No controlados			
	N=720	N=256	N=464			
			No tratados N=185	Infratratados N=230	aTRH* N=49	p-value
<b>Edad, años(DE)</b>	72,3 (6,3)	72,6 (6,2)	71,2 (6,4)	72,6 (6,3)	74,2 (6,4)	0,010
<b>Sexo(% varones)</b>	51,3	48	53	51,3	53	0,878
<b>Fumador actual (%)</b>	7,4	4,9	10,5	7,9	6,3	0,267
<b>Índice masa corporal, kg/m<sup>2</sup>(DE)</b>	28(4,9)	29,4 (4,5)	27,3 (4)	28,3 (5)	29,2 (5)	0,020
<b>CC(cm)(DE)</b>	98,3 (12)	99,6 (12)	95,6 (10)	98,6 (13)	100,6(13)	0,008
<b>IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup> (%)</b>	35,3	39,6	24	36,4	37	0,012
<b>CC ≥102/88 cm (%)</b>	62,3	65,3	55,4	64,6	69,4	0,027
<b>Diabetes (%)</b>	17	16,	11,9	19,1	20,4	0,047
<b>Dislipidemia (%)</b>	49,1	48,5	39,2	56,4	58,3	0,001
<b>Enfermedad cardiovascular (%)</b>	6,3	8,6	1,6	7	14,3	0,001
<b>≥2 visitas/año AP (%)</b>	87,9	92,4	76,2	8,9	9,6	<0,001
<b>Consejo médico ejercicio (%)</b>	72,5	76	57,7	77,7	9,7	<0,001
<b>Consejo médico dieta (%)</b>	71,9	78	62,4	70,9	85,4	<0,001
<b>Consejo médico de sal (%)</b>	69,4	76	40,3	77,1	93,8	<0,001
<b>PAS Convencional(DE)</b>	144 (18,4)	12,8 (9,8)	152,5 (14,3)	154,2 ( 13,7)	150,5 (19,1)	0,213
<b>PAD Convencional(DE)</b>	7,6 (10,6)	69,8 (8,6)	79,9 (10,2)	78,2 ( 9,7)	74,8 (13,2)	0,007
<b>PAS 24h (mmHg)(DE)</b>	126,3 (11)	119,9 (8,8)	129,1 ( 10,5)	129,6 (10,4)	129,7 (11,8)	0,866
<b>PAD 24h (mmHg) (DE)</b>	70,5 ( 7)	68 (66)	72,6 ( 7,4)	71,5 ( 6,4)	69,8 (7,1)	0,029
<b>PAS diurna (mmHg)(DE)</b>	129,2 (11,1)	122,2 ( 9)	133 ( 10,5)	132,5 ( 10)	131,2 ( 13)	0,541
<b>PAD diurna(mmHg)(DE)</b>	73,3 ( 7,4)	70,5 ( 7)	75,9 ( 7,8)	74,5 ( 6,7)	71 ( 7,8)	0,001
<b>PAS nocturna (mmHg)(DE)</b>	120 ( 13,2)	115 ( 11,7)	121 ( 12)	122,7 ( 13,3)	126,9 ( 13)	0,018
<b>PAD nocturna (mmHg)(DE)</b>	64,7 ( 7,9)	63( 7,6)	66,8 (7,6)	65,3 ( 7,6)	66,8 ( 7,5)	0,417

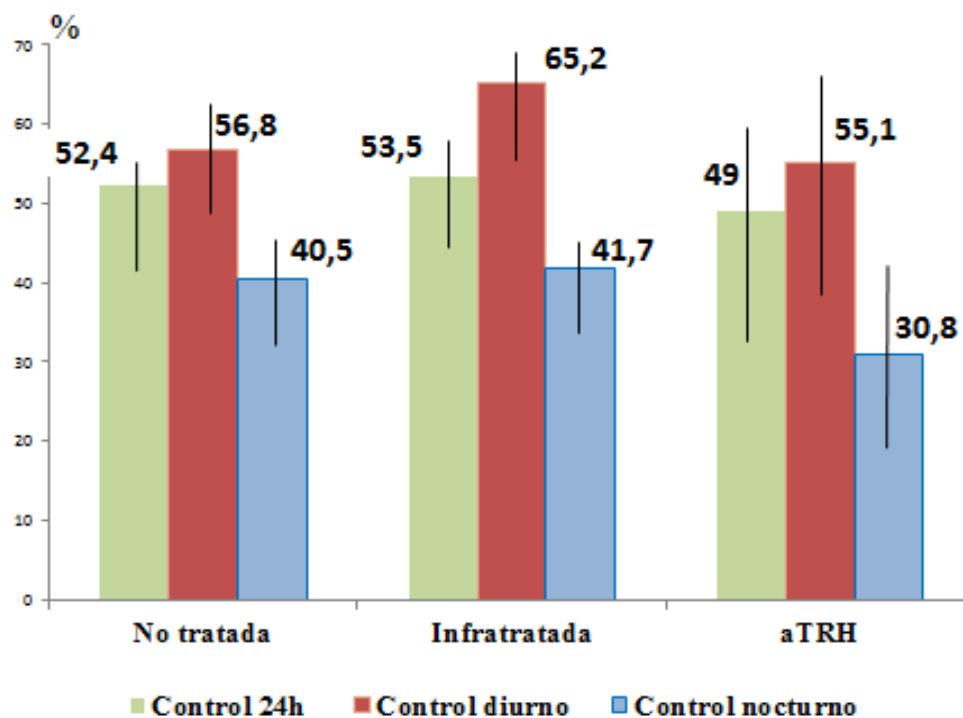
Los datos son medias ( $\pm$ DE: desviación estándar) o porcentajes. **Hipertensión no controlada:** media de presión arterial convencional  $\geq 140/90$  mmHg; **aTRH:** hipertensión resistente al tratamiento aparente; **CC:** circunferencia de cintura; **IMC:** índice de masa corporal **AP:** atención primaria; **PAS:** presión arterial sistólica; **PAD:** presión arterial diastólica. Para definiciones, ver método

Los sujetos hipertensos no controlados no tratados fueron significativamente más jóvenes, con menor proporción de obesidad, diabetes, dislipemia y enfermedad cardiovascular, con menor número de visitas a la atención primaria, y con menor proporción de consejos médicos recibidos sobre la actividad física, dieta o consumo de sal que los sujetos infratratados o con aTRH (todos  $p < 0,05$ ; **Tabla 1**). Los sujetos con aTRH presentaron mayor edad, presencia de comorbilidades y enfermedad cardiovascular así como mayor proporción de vistas a la atención primaria y consejos médicos. Los sujetos infratratados estuvieron en una posición intermedia con respecto a estas características clínicas en relación a los otros grupos. La media de la PA convencional, la de 24 h y la PAD diurna fueron mayores en sujetos no tratados en comparación con los infratratados y los aTRH ( $p < 0,05$ ), pero no se observaron diferencias significativas en sus homólogos de la PAS. En contraste, la PAS nocturna fue significativamente mayor en los aTRH.

#### ***Control de la presión arterial ambulatoria de acuerdo al estatus de tratamiento***

La PA de 24 horas estuvo controlada (efecto de bata blanca) en el 52,4% de los sujetos no controlados no tratados (95% IC: 45,2% a 59,6%), el 53,5% de los sujetos no controlados infratratados (IC del 95%: 47,1% a 59,9%), y el 49% de los sujetos no controlados aTRH (IC del 95%: 35% a 63%) (Figura 2). El control de la PA fue peor en el período nocturno que durante el período diurno, especialmente en el grupo aTRH (**Figura 2**).

**Figura 2. Control de la presión arterial mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial en sujetos hipertensos no controlados, según los subgrupos de tratamiento (sin tratamiento, infratratados e hipertensión resistente aparente)**



**Hipertensión no controlada:** PA convencional  $\geq 140 / 90$  mmHg. **No tratada:** PA convencional  $\geq 140 / 90$  mmHg sin fármacos antihipertensivos; **Infratratada:** PA  $\geq 140 / 90$  mmHg y tomando uno o dos fármacos antihipertensivos; **aTRH** (hipertensión resistente aparente): PA  $\geq 140 / 90$  mmHg y uso de tres o más fármacos antihipertensivos. **Control PA 24h:** control de presión arterial media ambulatoria de 24 horas  $< 130/80$  mmHg; **Control diurno:** PA diurna  $< 135/85$  mmHg; **Control nocturno:** PA nocturna  $< 120/70$  mmHg. Los resultados se expresan como la proporción de pacientes con presión arterial ambulatoria en objetivo (intervalo de confianza del 95%).



En los sujetos no controlados, la frecuencia de la hipertensión de bata blanca no tratada, infratratada y resistente fue de 20,9%, 26,5% y 5,2%, respectivamente; y la frecuencia de la verdadera hipertensión no tratada, infratratada y resistente fue 19,0%, 23,0% y 5,4%, respectivamente.

***Características de los pacientes con bata blanca y verdadera hipertensión no controlada de acuerdo a status de tratamiento***

En comparación con los verdaderos sujetos no controlados no tratados (tanto con las PA convencionales como las PA de 24 horas elevadas), los sujetos de bata blanca no tratados tenían significativamente más bajas frecuencias de obesidad general (20% vs. 30%), visitas de atención primaria (70% vs. 83% ), y de consejos médicos sobre la actividad física y el consumo de sal que los verdaderos pacientes no controlados no tratados (datos no mostrados). Los sujetos hipertensos de bata blanca infratratados eran más jóvenes (71,7 vs 73,6 años), y tenían y tenían una media de circunferencia de la cintura más baja (96,9 vs. 100,6 cm) que los verdaderamente no controlados infratratados. Por último, los sujetos con hipertensión de bata blanca del grupo de sujetos con aTRH tenían significativamente menor frecuencia de diabetes que los sujetos aTRH verdaderos (10% vs. 30%).

***Análisis de sensibilidad***

En comparación con los hallazgos principales, el % de efecto de bata blanca obtenido con la aplicación de umbrales  $\geq 135/85$  mmHg para la PA convencional, y  $< 135/85$  mmHg para la PA diurna, fue prácticamente igual o ligeramente superior en todos los grupos de tratamiento (52,3% en no tratados, el 63,7% en infratratados, y 49% en aTRH) (**Tabla 2**). Los resultados también fueron similares al comparar la PA convencional con umbral de presión arterial de 140/90 con la diurna ambulatoria de 135/85 mmHg. Al comparar niveles de PA convencional de 150/90 mmHg

(140/90mmHg como PA de 24 horas equivalente), se obtuvo una frecuencia de efecto de bata blanca muy superior en todos los grupos (72,9% en no tratados, el 81,4% en infratratados y 72,0% en aTRH). El efecto de bata blanca fue siempre mayor en el grupo de sujetos infratratados.

**Tabla 2. Proporción de efecto de bata blanca en sujetos hipertensos no controlados: no tratados, infratratados y resistentes al tratamiento, según diferentes umbrales de presión arterial convencionales y ambulatorios**

	No tratados % (IC 95% )	Infratratados % (IC 95% )	aTRH % (IC 95% )
PA convencional $\geq 140/90$ mmHg (n=464) y PA de 24-h $< 130/80$ mmHg (n=244)	52,4 (45,2-59,6)	53,5 (47,1-59,9)	49,0 (35,0-63,0)
PA convencional $\geq 140/90$ mmHg (n=464) y PA diurna $< 135/85$ mmHg (n=275)	57,3 (50,2-64,4)	61,3 (55,0-67,6)	57,1 (43,2-71,0)
PA convencional $\geq 135/85$ mmHg (n=518) y PA diurna $< 135/85$ mmHg (n=301)	52,3 (45,2-59,4)	63,7 (58,0-69,4)	49,0 (35,0-63,0)
PA convencional $\geq 150/90$ mmHg (n=265) y PA de 24-h $< 140/90$ mmHg (n=204)	72,9 (63,2/82,6)	81,4 (74,7-88,1)	72 (54,4-89,6)

PA: presión arterial; aTRH: hipertensión resistente al tratamiento aparente. Para definiciones, ver Métodos.

## DISCUSION

Que conozcamos, este es el primer estudio de base poblacional en el que se analiza la proporción de pacientes mayores con hipertensión no controlada de acuerdo a su estado de tratamiento y su reclasificación después de la MAPA. Nuestro estudio muestra que prácticamente 2/3 de los pacientes hipertensos estaban sin control y de éstos, cerca de un tercio no se trataba, la mitad estaba infratratado, y uno de cada diez era aparentemente resistente al tratamiento. Sin embargo, después de la MAPA en torno a la mitad de todos estos grupos de hipertensos no controlados tuvieron su PA de 24 horas controlada, especialmente la PA diurna. Por tanto, el efecto de bata blanca está presente en aproximadamente el 50% de los hipertensos no controlados, independientemente de estar tratados, infratratados, o ser aparentemente resistentes al tratamiento.

### *Comparación con otros estudios*

La proporción de hipertensión no controlada por PA convencional en este estudio (64%) es similar o ligeramente superior a la reportada en otros estudios poblacionales anteriores<sup>4,31</sup>, pero muy superior a la registrada en los EE.UU. e Inglaterra<sup>6,8</sup>. Si consideramos un objetivo de PA <150/90 mmHg<sup>29</sup>, el 36,9% de los sujetos no estarían controlados, cifra también mayor que la reportada en hipertensos  $\geq 60$  años en USA<sup>32</sup>.

Es de reseñar la gran proporción (65%) de desconocimiento de la hipertensión entre los pacientes no controlados no tratados, que es similar a la observada en USA<sup>15</sup>. Esto sugiere oportunidades para mejorar el control de la PA en este gran número de pacientes que desconocen que son hipertensos y están sin tratamiento, sobre todo teniendo en cuenta que reciben menos consejos médicos sobre de estilo de vida y utilizan los servicios de atención primaria con menos frecuencia que los pacientes tratados y controlados. Además, el hecho de que los hipertensos no tratados eran más jóvenes y

con una menor proporción de dislipemia, obesidad, y enfermedad cardiovascular sugiere que es importante intervenir en este grupo de pacientes de edad avanzada pero menos mayores, antes de que la enfermedad cardiovascular se desarrolle.

La proporción de aTRH entre los hipertensos no controlados mayores no es tan común como la descrito en los adultos en EE.UU (13,4%) <sup>15</sup>, sobre todo teniendo en cuenta que aTRH es más frecuente con la edad. Esto podría explicarse en parte por la mayor prevalencia de obesidad en pacientes hipertensos y con aTRH en los EE.UU. que en España <sup>7, 15, 33</sup>. Además, la proporción de sujetos hipertensos no controlados infratratados es mayor en nuestro estudio que en el estudio norteamericano <sup>15</sup>. La aTRH se asoció a la enfermedad cardiovascular de forma similar a otros estudios <sup>15, 34, 35</sup>.

La frecuencia de TRH de bata blanca se ha estimado en otros estudios, la mayoría en ámbito clínico <sup>20, 21, 34, 35</sup>. La proporción de TRH de bata blanca obtenida (49% de TRH) fue generalmente similar o ligeramente superior a la reportada en otros estudios. <sup>20,21, 35</sup> Sin embargo, algunos estudios reportan una proporción aún mayor de este fenómeno de bata blanca <sup>36</sup>. La frecuencia de bata blanca no tratada, infratratada y la hipertensión resistente al tratamiento entre todos los hipertensos no controlados (ya sea o no tratados) (21%, 26% y 5%, respectivamente) era obviamente menor que dentro de los grupos de tratamiento. La asociación positiva de la verdadera TRH con diabetes también se ha observado en otros estudios <sup>21</sup>.

Es de destacar el mejor control de la PA ambulatoria durante el día, también descrito en otro estudio <sup>34</sup>. Además, el control de la PA nocturna ambulatoria es peor en comparación con la PA ambulatoria diurna y la de 24 h en todos los grupos de tratamiento, y sobre todo en pacientes con aTRH, con un nivel de aproximadamente

30%. Este punto es importante debido al valor pronóstico superior de la PA nocturna frente a la diurna y de 24 h <sup>17, 18, 37</sup>.

### ***Implicaciones clínicas y de salud pública***

El hecho de que una parte sustancial de los pacientes hipertensos no controlados estuvieran controlados (bajo la técnica más precisa MAPA), independientemente de su estado de tratamiento, puede tener implicaciones terapéuticas importantes.

Los hipertensos no tratados de bata blanca estaban probablemente correctamente no tratados con fármacos antihipertensivos; un concepto que es coherente con el pronóstico benigno generalmente aceptado y el enfoque terapéutico conservador en pacientes con hipertensión de bata blanca, al menos en la ausencia de factores de riesgo adicional <sup>24,38-40</sup>. Sin embargo, estos sujetos podrían beneficiarse de una mayor utilización de la atención primaria y del refuerzo del consejo médico sobre los estilos de vida <sup>15,24</sup>. Del mismo modo, los sujetos de bata blanca infratratados probablemente no necesitan la intensificación del tratamiento, y los sujetos con hipertensión de bata blanca resistente al tratamiento bien podrían haber alcanzado ya el objetivo, y de esta forma evitar el aumento de dosis o número de medicamentos.

Por otra parte, la otra mitad de los hipertensos no controlados no tratados, infratratados y resistentes al tratamiento, que tenían PA de 24 horas por encima del objetivo, tienen un pronóstico más grave y por lo tanto podrían requerir un manejo más agresivo <sup>11, 24, 41</sup>, por ejemplo, los pacientes no controlados con 1 a 2 medicamentos antihipertensivos (equivalente a la inercia terapéutica) deberían de mejorar su control con un fármaco antihipertensivo adicional <sup>11,41</sup>. El abordaje de la hipertensión resistente verdadera es multifactorial y debe incluir el reconocimiento y la reversión de los factores de estilo de vida inadecuados, la detección de posibles causas secundarias, maximizar la adherencia

del paciente al tratamiento, el uso de un régimen farmacológico y dosis adecuadas, y prescripción de combinaciones farmacológicas apropiadas <sup>13,14, 24,42,43</sup>.

Desde el punto de vista de salud pública, la proporción de la hipertensión resistente al tratamiento aparente y verdadera es relativamente baja. Sin embargo, dada la alta prevalencia de la hipertensión en la población de más edad, que afectarían a muchos miles de pacientes a nivel de población, esta población estaría expuesta a un mayor riesgo cardiovascular. Asumiendo que nuestro estudio fuera representativo de la población hipertensa mayor de España, en torno a 500.000 sujetos de más edad tendrían aTRH y en torno a 300.000 TRH verdaderos (datos no mostrados).

### ***Limitaciones***

Teniendo en cuenta que este estudio no fue estrictamente representativo de la población general mayor de España, las extrapolaciones deben ser interpretadas con cautela. Sin embargo, las características sociodemográficas y clínicas basales de los participantes al inicio de la cohorte fueron razonablemente similares a las de los que no participaron (datos no mostrados).

A pesar que la PA convencional fue tomada en el domicilio de los sujetos, utilizamos 140/90 mmHg como umbral para el análisis principal porque la PA fue tomada en una sola ocasión por personal no involucrado con los sujetos y con una técnica similar a la PA realizada en la consulta. Además, en el análisis de sensibilidad, no hay gran diferencia en la proporción del efecto de bata blanca utilizando 135/85 mmHg como punto de corte.

Los envases de los fármacos se verificaron en el domicilio de los sujetos, lo cual añade validez a la información sobre el tratamiento. Por desgracia, no se evaluaron las dosis de la medicación y la adherencia. La ausencia de datos de adherencia de los participantes puede haber dado lugar a cierta sobreestimación de la frecuencia de la

verdadera TRH.

Por último, el pequeño número de pacientes con aTRH impidió análisis multivariante de sus predictores. La proporción de aTRH fue, sin embargo, similar a la reportada en estudios con mucho mayor tamaño en España <sup>21</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Una proporción significativa de sujetos hipertensos no controlados de mayor edad en la población general son tratadas o infratratadas, y el 10% tomaban 3 o más fármacos antihipertensivos. Sin embargo, alrededor de la mitad de los no controlados alcanzan el objetivo de control con la PA ambulatoria de 24 horas, independientemente de la condición de tratamiento. Por lo tanto, la PA convencional subestima enormemente el control de la PA en todos los subgrupos de tratamiento, lo que apoya el beneficio potencial de la MAPA en comparación con la toma de PA convencional. Estos resultados también sugieren la reconsideración de las necesidades de tratamiento en estos numerosos grupos de hipertensos de bata blanca.

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009.
- 2.-Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289:2363-2369.
3. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27:963-975.
4. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310:959-968.
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2224-2260.
6. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA* 2010; 303:2043–2050.
7. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012; 60:898-905.
8. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet* 2014; 383:1912-1919.
9. Ikeda N, Sapienza D, Guerrero R, Aekplakorn W, Naghavi M, Mokdad AH, et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ* 2014; 92:10-19C.



10. Elliott WJ. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(1 Suppl 1):20-26.
11. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006; 47:345-351.
12. Yiannakopoulou ECh, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountokalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12:243-249.
13. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008; 51:1403-19.
14. Mancia G (editor). Resistant hypertension. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Milan: Springer-Verlag Italia 2013. 195 pp.
15. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011; 124:1046-58.
16. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354:2368-2374.
17. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005; 45:240-245.
18. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156-161.
19. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al; IDACO Investigators. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 2007; 25:1554-1564.

20. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001; 14:1263-1269.
21. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*.2011; 57: 898-902.
22. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, et al. Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA). *Rev Esp Cardiol*.2011; 64:876-82.
23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HL, Cushman WC, Green LA, Izzo, Jr JL, et al, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–1252.
24. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281-1357.
25. Ragazzo F, Saladini F, Palatini P. Validation of the MicrolifeWatchBP O3 device for clinic, home, and ambulatory blood pressure measurement, according to the International Protocol. *Blood Press Monit* 2010; 15:59-62.
26. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013; 31:1731-68.
27. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF Task Force. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*.2011; 123: 2434-506.

28. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010; 24:779–785.
29. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311:507-520.
30. Head GA, Mihailidou AS, Duggan KA, Beilin LJ, Berry N, Brown MA, et al; Ambulatory Blood Pressure Working Group of the High Blood Pressure Research Council of Australia. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 340:c1104.
31. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:1065-1074.
32. Egan BM, Li J, Shatat IF, Fuller JM, Sinopoli A. Closing the gap in hypertension control between younger and older adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988 to 2010. *Circulation* 2014; 129: 2052-2061.
33. Egan BM. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: implications for population health. *Hypertension* 2012; 60:891-893.
34. De la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, De la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensive and patients treated and controlled with 3 or less drugs. *J Hypertens*.2012; 30:1211–6.
35. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, Cifkova R, Laurent S, Narkiewicz K et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens* 2013; 31:2018-2024.
36. Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, Bucci A, Di Gioacchino M et al. White-coat resistant Hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10:1302-1307.

37. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure 15 compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation*.2005; 111:1777–1783.
38. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2193-2198.
39. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Borgioni C, Castellani C, Sardone M, et al. The clinical significance of white-coat and masked hypertension. *Blood Press Monit* 2007; 12:387-389.
40. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension. New insights from recent studies. *Hypertension* 2013; 62:982-987.
41. Rose AJ, Berlowitz DR, Manze M, Orner MB, Kressin NR.. Intensifying therapy for hypertension despite suboptimal adherence. *Hypertension* 2009; 54:524–529.
42. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ* 2012; 345:e7473.
43. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, Calhoun DA. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*.2013; 62(4):691-7.

## TRABAJO 5

### *“Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar anormalidad cardiometabólica en la población española”*

#### RESUMEN

Se planteó como objetivo estimar los valores de referencia de leptina y calcular los puntos de corte de leptinemia que identificaran anormalidad cardiometabólica en España. Se realizó un estudio transversal de 2008 a 2010 sobre 11.540 individuos representativos de la población española  $\geq 18$  años. La información se obtuvo mediante examen físico estandarizado y las analíticas se realizaron en un laboratorio central. La leptinemia se midió por inmunoensayo enzimático. Se definió anormalidad cardiometabólica como la presencia de  $\geq 2$  de las siguientes: presión arterial elevada; triglicéridos elevados; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad bajo; valores altos de resistencia a insulina; proteína C reactiva; y glucosa elevada. Como resultados se encontró que los niveles de leptina fueron mayores en mujeres que en varones (media geométrica 21,9 ng/ml y 6,6 ng/ml,  $p < 0.001$ ). La mediana fue 24,5 ng/ml en mujeres (rango intercuartílico P25-P75: 14,1-37,0) y 7,2 ng/ml en varones (P25-P75: 3,3-14,3). En el análisis multivariante la leptina estuvo significativamente asociada con las medidas antropométricas, la insulinemia y la proteína C reactiva, e inversamente asociada con la edad, el tabaquismo y la actividad física, en mujeres ( $R^2 = 0,53$ ,  $p < 0,001$ ) y en varones ( $R^2 = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ). Los valores de leptinemia que identificaron anormalidad cardiometabólica fueron 23,75 ng/ml en mujeres (área bajo la curva 0,722; 72,3% sensibilidad y 58,7% especificidad), y 6,45 ng/ml en varones (área bajo la curva 0,716; 71,4% sensibilidad y 60,2% especificidad). En conclusión, estos resultados facilitan la interpretación de los valores de leptinemia en estudios clínicos y

poblacionales y evidencian importantes diferencias por género. La leptina tiene sensibilidad y especificidad moderadas para identificar anormalidad cardiometabólica.

## INTRODUCCION

La leptina, péptido descrito en 1994, es sintetizado por los adipocitos y su concentración sérica refleja el depósito energético del organismo.<sup>1</sup> La leptina actúa sobre los receptores hipotalámicos e influye en la expresión de diferentes neuropéptidos que regulan el balance energético, disminuyendo la ingesta e incrementando el gasto energético y el tono simpático en respuesta al aumento de peso en situación normal<sup>1</sup>.

Tradicionalmente se ha usado el índice de masa corporal (IMC) para valorar el nivel de obesidad. Sin embargo, el IMC tiene limitaciones en la detección de adiposidad en sujetos con cifras  $<30 \text{ kg/m}^2$ ;<sup>2-4</sup> estudios recientes han reportado la utilidad de la leptina para mejorar la exactitud del IMC en la valoración del porcentaje de grasa corporal cuando no se dispone de *dual-energy X-rayabsorptiometry (DXA)*, pudiendo representar un marcador futuro de obesidad<sup>5</sup>. También se ha estudiado la asociación de la leptina con la hipertensión arterial (HTA)<sup>6,7</sup>, habiéndose postulado que podría activar el sistema nervioso simpático y elevar la presión arterial<sup>8,9</sup> e incluso aumentar el riesgo de HTA<sup>10-12</sup>. También se ha encontrado relación de la leptina con factores de riesgo cardiovascular biológicos<sup>13</sup> y con el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>14-20</sup>. Por último, se ha reportado que la ingesta de fibra y vegetales, la actividad física y el tabaquismo se asocian de forma inversa con la leptinemia<sup>21-24</sup>.

Existen pocos estudios de base poblacional, sobre todo en muestras de cierto tamaño y en países enteros, sobre los niveles de leptina y su relación con la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular<sup>14-16,25-32</sup>. Esta información podría ser relevante para una estimación más correcta de la masa grasa y su potencial papel mediador de riesgo

cardiometabólico. Además, no hemos encontrado estudios que exploren la capacidad de la leptina para predecir anormalidad cardiometabólica. Por todo ello, el objetivo de este trabajo fue estimar los valores de referencia de la leptina, y calcular puntos de corte de leptinemia que permitan identificar anormalidad cardiometabólica en mujeres y varones de la población general de España.

## **PARTICIPANTES Y METODOS**

Los datos proceden del Estudio Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España, cuya metodología ha sido descrita previamente<sup>33</sup>. En breve, el estudio se llevó a cabo de junio de 2008 a octubre de 2010 en 12.948 personas representativas de la población española no institucionalizada de 18 y más años. Los participantes fueron seleccionados por muestreo estratificado por conglomerados. Los datos se recogieron mediante entrevista telefónica sobre variables sociodemográficas y estilos de vida, y mediante dos visitas al domicilio con entrevista personal, examen físico y recogida de muestras de sangre y orina. El personal que recogió la información recibió entrenamiento en los procedimientos del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes. El estudio fue aprobado por el Comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario *La Paz* en Madrid y el Hospital *Clinic* de Barcelona.

### ***Variables del estudio***

Se utilizaron datos reportados de edad, sexo, nivel educativo, consumo de tabaco, y morbilidad diagnosticada. Además se realizó una historia dietética informatizada sobre el consumo habitual de alimentos en el año previo al momento de la entrevista. Se calcularon el número de kcal/día y el “Healthy Eating Index -HEI” o índice de dieta saludable (IDS)<sup>34</sup>. Se consideraron los siguientes puntos de corte para el HEI: dieta pobre (<59,5), correcta (59,5-63,7), buena (63,8-65,5), muy buena (65,6-67,5),

excelente ( $>67,5$ ). La actividad física se midió con el cuestionario del estudio EPIC que combina actividad física en el trabajo y durante el tiempo libre (índice Cambridge)<sup>35</sup>. Este índice ha demostrado predecir riesgo cardiovascular y mortalidad por todas las causas<sup>36</sup>. También se valoró el cumplimiento de las recomendaciones de actividad física de la Unión Europea y la Organización Mundial de la Salud (EU/WHO)<sup>37</sup> que consiste en la realización de al menos  $\geq 2,5$  horas/semana de actividad de intensidad moderada o  $\geq 1$  hora/semana de intensidad vigorosa.

Se realizaron mediciones del peso, talla y perímetro de cintura de cada individuo, con básculas electrónicas (modelo Seca 841; precisión: 0,1 kg), estadiómetros extensibles portátiles (modelo KaWe44 444Seca) y cintas métricas inelásticas flexibles con hebilla, respectivamente. La presión arterial se determinó mediante aparatos automáticos validados (modelo Omron M6) siguiendo procedimientos estandarizados<sup>38</sup>. De cada participante se obtuvo en su domicilio una muestra de sangre y orina en ayuno de 12 horas. Se midieron la glucosa, la proteína c-reactiva, la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la insulina, el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol), y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol), que se calculó con la fórmula de Friedewald. La leptina sérica se midió mediante enzimoanálisis con dos anticuerpos monoclonales (DBC, Diagnosis Biochem Canada, Inc), automatizado en un robot BEST2000. La sensibilidad de esta prueba fue de 0,5 ng/ mL, y los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron 7,47% y 9,6%, respectivamente. Las determinaciones analíticas se realizaron con métodos estandarizados en un laboratorio central

### ***Factores de riesgo cardiovascular***

El IMC se calculó como el peso (kg) dividido por el cuadrado de la talla (metros). Se definió obesidad abdominal si el perímetro de cintura era  $>102$  cm en varones y  $>88$  cm



en mujeres. Se definió HTA si la presión arterial era  $\geq 140/90$  mmHg o el sujeto tomaba medicación antihipertensiva; diabetes como glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl, hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6.5\%$  o tratamiento con antidiabéticos orales o insulina; hiperlipemia si el LDL-colesterol era  $\geq 115$  mg/dl o tratamiento farmacológico hipolipemiante; y tabaquismo si el sujeto refería fumar cualquier cantidad de tabaco.

De acuerdo a la definición armonizada<sup>39</sup>, el diagnóstico de síndrome metabólico requirió cumplir al menos tres de los cinco criterios siguientes: circunferencia de cintura  $\geq 102$  cm los varones y  $\geq 88$  cm las mujeres; glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dl; presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg; triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl, y colesterol HDL  $< 40$  mg/dl los varones y  $< 50$  mg/dl las mujeres. La resistencia a insulina se estimó con modelo HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-insulin resistance)<sup>40</sup> según la fórmula: insulina (mU/mL) x (glucosa (mg/dL)/405). Se consideró resistencia a insulina si HOMA-IR  $\geq$  percentil 75 (p75) y leptina alta si era  $\geq$  p75 en nuestra población diferenciada por sexo de forma similar a lo considerado en estudios previos<sup>20</sup>.

Se definió como anormalidad cardiometabólica la presencia de 2 o más de las siguientes : presión arterial elevada (PAS  $\geq 130$  y/o PAD  $\geq 85$  mmHg y/o en tratamiento antihipertensivo); triglicéridos elevados ( $\geq 150$  mg/dL); HDL-colesterol bajo ( $< 40$  mg/dL en varones y  $< 50$  mg/dL en mujeres o en tratamiento hipolipemiante); glucosa elevada ( $\geq 100$  mg/dL o en tratamiento antidiabético); resistencia a insulina (HOMA-IR  $> 4.05$ , percentil 90), y PCR elevada ( $> 0.74$  mg/dL; percentil 90)<sup>41</sup>.

### ***Análisis estadístico***

Los análisis se realizaron con 11.540 sujetos con datos completos en todas las variables estudiadas. Se examinó la normalidad de las variables estudiadas, realizándose transformación logarítmica para la leptina, triglicéridos, insulina, PCR y HOMA-IR por tener distribuciones asimétricas.

Los valores de leptina se expresaron como medias geométricas, error estándar de la media y percentiles. Para las comparaciones de medias se usó la prueba de la t de Student -Fisher y para comparar proporciones la prueba chi cuadrado.

Se realizó análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple con las variables edad, IMC, perímetro de cintura, cifras de presión arterial, glucosa, colesterol, log-Triglicéridos, colesterol HDL, Colesterol LDL, fibrinógeno, log-insulina, log-PCR, Log-HOMA, tabaco, número de Kcal/día, índice de dieta saludable e índice Cambridge de actividad física. Las variables fueron previamente seleccionadas mediante análisis bivariado.

Se construyeron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para valorar la capacidad de la leptina para identificar anormalidad cardiometabólica y síndrome metabólico, a partir del cálculo del área bajo la curva y sus intervalos de confianza al 95%; además se reportan los valores de leptina con mayor sensibilidad y especificidad y sus intervalos de confianza al 95%.

Los análisis se realizaron separadamente en varones y mujeres. Las observaciones individuales fueron ponderadas para reconstruir la población española. Se consideró significación estadística valores de  $p < 0,05$ . Para todos los análisis se utilizó el programa estadístico SPSS vs. 19.0.

## **RESULTADOS**

Las principales características demográficas y clínicas de los participantes del estudio se muestran en la **tabla 1**.

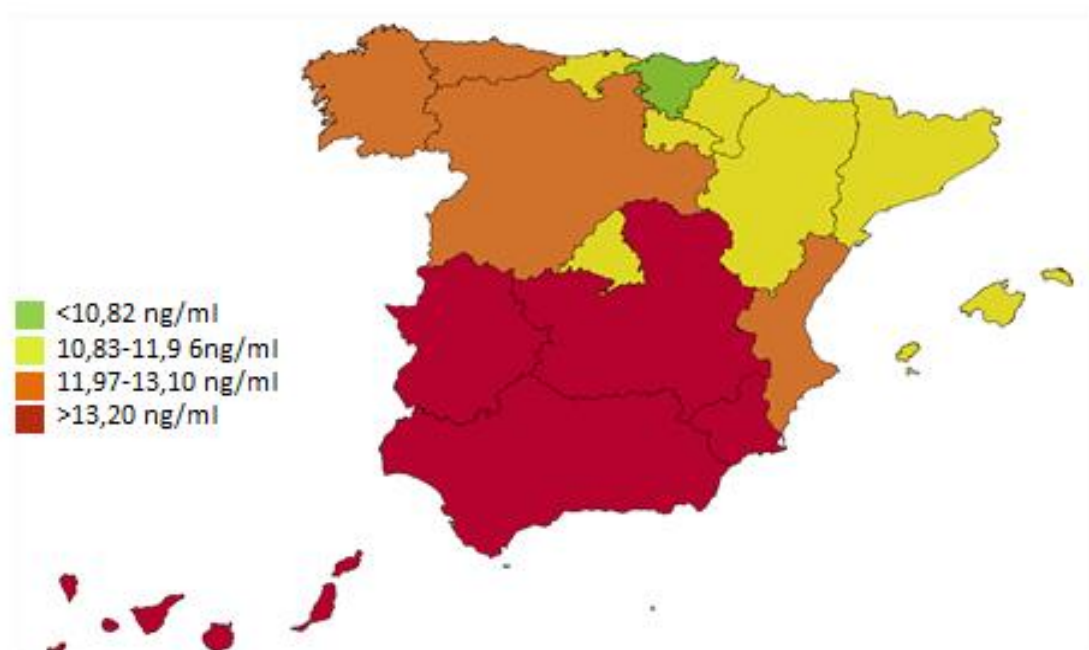
**TABLA 1. Características generales de la muestra**

	Total n=11.540	Mujeres n=5.823	Varones n=5.717
<b>Edad (años) (DE)</b>	46,9 (17)	47,9 (17,4)	45,8 (16,8)
<b>18-44 años(%)</b>	50,2	47,7	52,9
<b>45-64 años(%)</b>	29,7	29,7	29,6
<b>&gt;65 años(%)</b>	20,1	22,7	17,4
<b>Estudios universitarios (%)</b>	28,2	27,2	29,3
<b>Ex-Fumador (%)</b>	24,6	18,1	31,1
<b>Fumadores actuales(%)</b>	27,6	24,9	30,3
<b>Nº de cigarrillos/día</b>	14,5	13,1	15,8
<b>Cumplimiento de recomendación de actividad física (%)</b>	57,2	47,9	66,6
<b>Cambridge Index(DE)</b>	2,27(1)	2,07(0,9)	2,47(1,1)
<b>Kcalorias/día</b>	2181	1928	2438
<b>Healthy eating index(DE)</b>	62,1(12,7)	64,6(12,3)	59,6(12,8)
<b>IMC (kg/m2) (DE)</b>	26,9 (4,7)	26,3 (5,2)	27,4 (4,1)
<b>Perímetro de cintura (cm) (DE)</b>	90,8 (13,9)	85,3 (13,4)	96,2 (12,1)
<b>PAS (mmHg) (DE)</b>	129,2 (17,9)	124,5 (18,4)	134 (15,9)
<b>PAD (mmHg) (DE)</b>	75,8 (10,1)	73,9 (9,5)	77,7 (10,4)
<b>Glucosa (mg/dl) (DE)</b>	93,3 (21)	91,8 (19,7)	95 (22)
<b>Colesterol total (mg/dl) (DE)</b>	196,2 (38)	198 ,6(37)	194 (38,6)
<b>Triglicéridos (mg/dl) (DE)</b>	112,6 (81)	97,3 (58)	126 (95)
<b>Colesterol-HDL (mg/dl) (DE)</b>	53 (14,2)	59 (14)	46,8 (11)
<b>Colesterol-LDL (mg/dl) (DE)</b>	121,1 (31,7)	120 (31)	122 (32)
<b>PCR (mg/dl) (DE)</b>	0,13 (0,02)	0,13 (0,03)	0,12 (0,03)
<b>Insulina (mU/mL)(DE)</b>	9,3 (7,5)	8,9 (7)	9,6 (8)
<b>HOMA-IR</b>	2,25	2,13	2,18
<b>Obesidad general (%)</b>	22,6	20,9	24,3
<b>Obesidad abdominal (%)</b>	35,2	38,7	31,7
<b>Diabetes (%)</b>	6,8	5,6	8
<b>Hiperlipemia (%)</b>	50,6	52,5	48,7
<b>Hipertensión (%)</b>	32,9	27,7	38,2
<b>Síndrome metabólico (%)</b>	19,2	16,7	21,7
<b>Anormalidad cardiometabólica (%)</b>	40,5	33,6	47,6

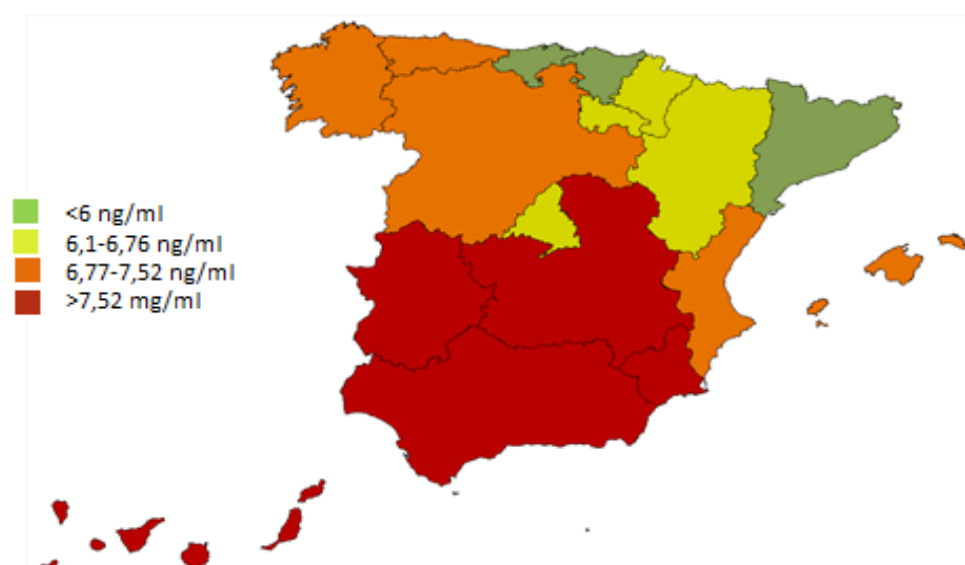
Los valores se expresan como medias (desviación estándar) o porcentajes. **(DE)**: desviación estándar; **IMC**: índice de masa corporal; **PAS**: presión arterial sistólica; **PAD**: presión arterial diastólica; **Colesterol-HDL**: colesterol ligado a proteínas de alta densidad; **Colesterol-LDL**: : colesterol ligado a proteínas de alta densidad; **PCR**: proteína C-reactiva. **HOMA-IR**: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance.

Los niveles de leptina fueron aproximadamente 3 veces mayores en mujeres que en varones (media geométrica 21,9 ng/ml y 6,6 ng/ml, respectivamente), y aumentaban con la edad y el IMC (**Tabla 2**). La mediana fue 24,5 ng/ml en mujeres (rango intercuartílico P25-P75: 14,1-37,0) y 7,2 ng/ml en varones (P25-P75: 3,3-14,3). Las medias de leptina en los varones de acuerdo a grupos de edad fueron: en el grupo de 18 a 44 años; 5,2 ng/ml; de 45 a 64: 8,1 ng/ml; y en el de 65 o más: 9,4 ng/ml. En mujeres la medias de leptina fueron: en el grupo de 18 a 44 años; 18,7 ng/ml; en el de 45 a 64: 23,1 ng/ml; y en el de 65 o más: 28,4 ng/ml. En la figura 1 se muestra la distribución de los niveles de leptina ajustados por edad en las diferentes comunidades autónomas. Se observó distribución norte sur en la distribución de los niveles de leptina.

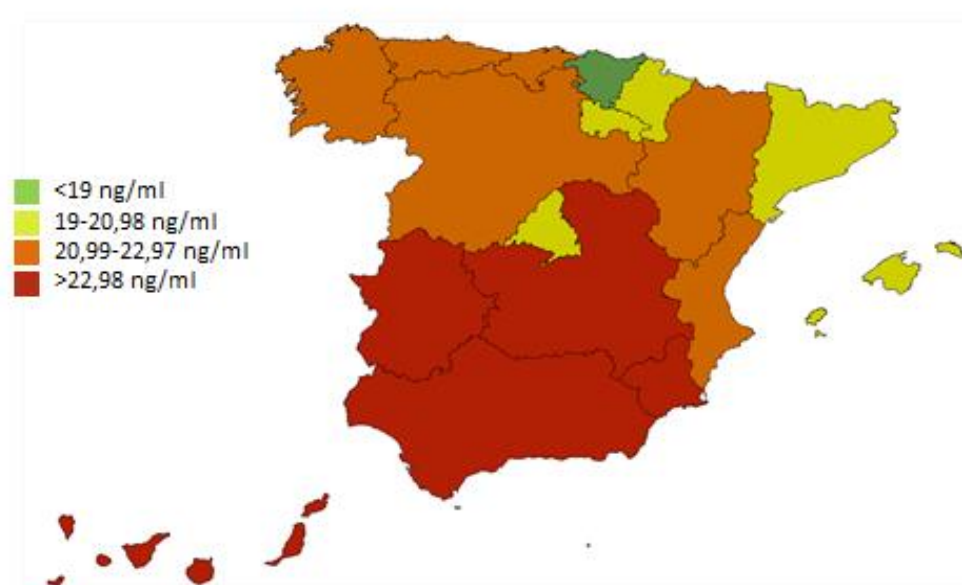
**Figura1 Distribución geográfica de niveles de leptina ajustados por edad**



**Figura 2 Distribución de niveles de leptina ajustados por edad en varones**



**Figura 3 Distribución de niveles de leptina ajustados por edad en mujeres**



**Tabla 2. Valores de leptina en ng/dl, según edad, sexo e índice de masa corporal en España**

	Media geométrica (DE)	5	10	25	Percentiles			
					50	75	90	95
<b>Edad (n)</b>								
<b>Mujeres</b>								
<20 años (148)	20,13 (1,24)	5,10	7,80	13,90	21,22	35,71	44,58	50,65
20-29 años (892)	19,27 (0,61)	4,90	7,20	12,10	20,80	32,00	43,70	50,80
30-39 años (969)	17,58 (0,55)	3,94	6,00	10,60	19,30	31,50	45,20	53,01
40-49 años (1.255)	20,25 (0,54)	5,00	7,80	13,00	22,70	33,60	46,99	54,20
50-59 años (874)	23,25 (0,65)	6,18	9,23	15,51	26,00	38,10	47,91	56,00
60-69 años (923)	26,56 (2,06)	8,31	11,40	12,29	30,37	41,50	51,43	62,26
70-79 años (631)	29,77 (0,97)	7,50	12,00	20,00	32,30	48,30	58,60	100,62
≥80 años (131)	25,55 (2,06)	5,20	9,09	17,34	31,17	42,40	57,69	101,17
<b>Total(5.823)</b>	21,9 (0,25)	5,30	8,20	14,10	24,50	37,00	49,50	57,40
<b>Varones</b>								
<20 años (173)	2,94 (0,57)	0,99	0,99	1,00	2,20	7,00	17,20	21,73
20-29 años (997)	4,17 (0,26)	0,99	0,99	1,50	4,10	10,00	18,20	24,31
30-39 años (1032)	5,93 (0,29)	1,00	1,10	3,00	6,50	13,10	21,10	27,19
40-49 años (1283)	6,95 (0,25)	1,00	1,70	4,00	7,10	14,20	22,00	26,60
50-59 años (826)	7,90 (0,32)	1,50	2,30	4,70	8,40	15,22	24,29	28,90
60-69 años (864)	9,14 (0,34)	1,70	2,70	5,50	10,20	17,30	26,00	33,50
70-79 años (430)	9,33 (0,52)	2,00	2,40	5,11	10,33	17,78	27,01	37,47
≥80 años (111)	9,73 (1,20)	1,06	2,25	5,00	11,97	22,19	30,23	45,78
<b>Total (5.717)</b>	6,6(0,12)	1	1,3	3,3	7,2	14,3	23	28,4
<b>Índice de masa corporal(n)</b>								
<b>Mujeres</b>								
<18,5 kg/m <sup>2</sup> (112)	7,07 (0,72)	1,00	2,00	4,13	8,40	13,27	19,68	22,26
18,5-24,9kg/m <sup>2</sup> (2585)	14,09 (0,22)	3,60	5,41	9,70	15,70	23,31	31,00	36,00
25-29,9 kg/m <sup>2</sup> (1892)	26,52 (0,33)	10,12	13,82	20,00	28,30	37,00	45,32	50,70
30-34,9 kg/m <sup>2</sup> (873)	41,04 (0,69)	21,48	24,60	33,26	41,80	50,90	61,87	100,66
35-39,9 kg/m <sup>2</sup> (264)	55,01 (1,59)	31,13	34,15	41,30	50,00	88,00	102,00	104,20
≥40 kg/m <sup>2</sup> (97)	65,91 (2,79)	35,31	41,94	51,48	55,20	101,88	105,00	106,28
<b>Varones</b>								
<18,5 kg/m <sup>2</sup> (36)	1,44 (1,11)	0,99	0,99	0,99	1,00	1,50	8,09	20,61
18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> (1592)	2,68 (0,11)	0,99	0,99	1,18	2,60	5,00	8,73	12,90
25-29,9 kg/m <sup>2</sup> (2667)	7,26 (0,14)	1,80	2,50	4,50	7,60	12,80	18,70	23,20
30-34,9 kg/m <sup>2</sup> (1137)	14,08 (0,28)	4,60	6,00	10,00	15,16	21,20	28,20	35,14
35-39,9 kg/m <sup>2</sup> (243)	24,73 (0,85)	10,45	13,00	19,55	25,62	35,00	43,04	47,53
≥40 kg/m <sup>2</sup> (42)	35,40 (2,28)	18,31	26,15	27,02	37,45	47,85	49,50	53,97

DE: desviación estándar; n: número de sujetos.

Se observaron menores niveles de leptina en fumadores que en no fumadores (9,55 ng/ml vs 13,98 ng/ml) (**Tabla 3**). Los individuos con obesidad, tanto general como abdominal, con hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia y con síndrome metabólico tenían niveles mayores de leptina que los individuos con normopeso ( $p<0,001$ ). No se observaron diferencias en los niveles de leptina según el índice de calidad de dieta. La leptinemia fue un 40% inferior en individuos que seguían recomendaciones sobre actividad física ( $p<0,001$ ).

Los valores medios de leptina en percentil 75 fueron 14,3 ng/ml en varones y 37 ng/ml en mujeres. El valor de HOMA-IR en percentil 75 fue 2,64 (2,8 en varones y 2,5 en mujeres). El valor de PCR en p75 fue 0,34 mg/dl (0,30 mg/dl en varones y 0,37 mg/dl en mujeres).

**Tabla 3. Valores de leptina en ng/dl según factores de riesgo cardiovascular, por sexo.**

	Total N=11.540	Mujeres n=5.823	Varones n=5.717	p-value
<b>Tabaco</b>				
<b>Fumadores</b>	9,6 (0,26)	18,1(0,44)	5,6 (0,21)	<0,001
<b>Exfumadores</b>	11,9 (0,30)	21,4 (0,61)	8,4 (0,23)	<0,001
<b>No fumador*</b>	14,0 (0,26)	24,4(0,36)	6,1 (0,19)	<0,001
<b>Índice de masa corporal</b>				
<b>Normopeso</b>	7,4 (0,16)	13,8 (0,20)	2,7 (0,10)	<0,001
<b>Sobrepeso</b>	12,5 (0,21)	26,6 (0,33)	7,3 (0,13)	<0,001
<b>Obesidad*</b>	25,9 (0,46)	45,3 (0,67)	15,8 (0,30)	<0,001
<b>Obesidad abdominal</b>				
<b>No</b>	8,4 (0,14)	16,1 (0,21)	4,6 (0,10)	<0,001
<b>Sí*</b>	23,7 (0,33)	35,6 (0,46)	14,3 (0,25)	<0,001
<b>Diabetes</b>				
<b>No</b>	11,8 (0,17)	21,5 (0,26)	6,3 (0,12)	<0,001
<b>Sí*</b>	16,4 (0,65)	29,6 (1,35)	10,7 (0,46)	<0,001
<b>Hipertension</b>				
<b>No</b>	10,7 (0,18)	19,5 (0,26)	5,2 (0,13)	<0,001
<b>Sí*</b>	15,5 (0,33)	29,6 (0,58)	9,6 (0,22)	<0,001
<b>Hipercolesterolemia</b>				
<b>No</b>	10,2 (0,23)	19,7 (0,37)	5,4 (0,17)	<0,001
<b>Sí*</b>	14,3 (0,24)	24,1 (0,36)	8,0 (0,17)	<0,001
<b>Síndrome metabólico</b>				
<b>No</b>	10,6 (0,17)	19,8 (0,25)	5,4 (0,12)	<0,001
<b>Sí*</b>	20,9 (0,46)	36,5 (0,75)	15,5 (0,30)	<0,001
<b>Calidad de la dieta</b>				
<b>Pobre</b>	10,7 (0,26)	22,4 (0,48)	6,4 (0,18)	<0,001
<b>Correcta</b>	11,7 (0,47)	21,7 (0,74)	6,4 (0,33)	<0,001
<b>Buena</b>	11,3 (0,73)	21,8 (1,19)	6,3 (0,51)	<0,001
<b>Muy buena</b>	11,7 (0,76)	20,1 (1,17)	6,2 (0,56)	<0,001
<b>Excelente</b>	14,1 (0,28)	21,9 (0,37)	6,9 (0,23)	<0,001
<b>Actividad física (Recomendación OMS)</b>				
<b>No*</b>	16,0 (0,27)	23,8 (0,37)	8,5 (0,24)	<0,001
<b>Sí</b>	9,8 (0,19)	20 (0,35)	5,7 (0,14)	<0,001

Los valores son medias geométricas (error estándar). \*P <0,05.



En la **tabla 4** se presenta el análisis multivariante con regresión lineal múltiple de las variables asociadas significativa e independientemente a la log leptina. Las medidas antropométricas, la insulinemia, el colesterol total y la PCR se asociaron de manera directa y significativa con la leptina, mientras que la edad, el tabaquismo y la actividad física estuvieron asociadas significativamente de forma inversa con la leptina tanto en mujeres ( $r^2=0,53$ ;  $p<0,001$ ) como en varones ( $r^2=0,61$ ;  $p<0,001$ ).

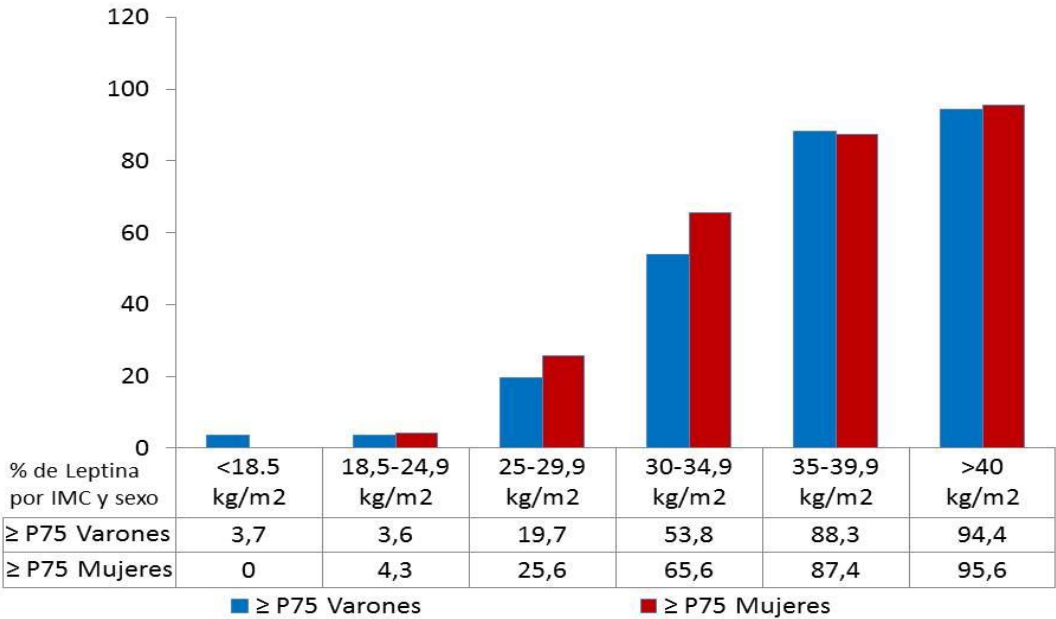
**Tabla 4-Análisis de regresión lineal múltiple con los factores asociados significativa e independientemente a log-leptina en mujeres y varones**

<b>Mujeres</b>	<b>Beta</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Valor p</b>
Índice masa corporal(kg/m <sup>2</sup> )	0,03	0,01	< 0,001
Log-insulina (mU/L)	0,326	0,014	<0,001
Log-PCR(mg/dl)	0,052	0,006	<0,001
Circunferenciade cintura(cm)	0,003	0,000	<0,001
Edad(años)	-0,002	0,000	<0,001
Tabaco(no fumar/ fumar)	0,046	0,007	<0,001
Índice de actividad física	-0,19	0,003	<0,001
Colesterol total(mg/dl)	0,001	0,000	<0,001
Creatinina(mg/dl)	0,113	0,023	<0,001
<b>Varones</b>			
Circunferencia de cintura(cm)	0,013	0,001	<0,001
Log-insulina(mU/L)	0,42	0,015	<0,001
Índice masa corporal(kg/m <sup>2</sup> )	0,024	0,002	<0,001
Índice de actividad física	-0,034	0,004	<0,001
Colesterol total(mg/dl)	0,001	0,000	<0,001
Tabaco(no fumar/fumar)	0,058	0,008	<0,001
Log-PCR(mg/dl)	0,045	0,007	<0,001
Edad(años)	-0,001	0,000	<0,001

PCR: proteína C reactiva

Existe una tendencia creciente de aumento de leptina con el aumento del IMC, sin embargo hay un 7,6% de varones y 4,3% de mujeres que tiene la leptina alta ( $\geq p75$ ) teniendo IMC  $<25 \text{ kg/m}^2$  (**Figura 4**). Además, el 80,3% de varones y el 74,4% de mujeres con sobrepeso y el 46,2% y el 34,4% de los sujetos con obesidad leve (30-34.9  $\text{kg/m}^2$ ) tienen leptina baja ( $<p75$ ).

**Figura 4. Prevalencia de la leptina superior al percentil 75, según categorías del índice de masa corporal (en  $\text{kg/m}^2$ ) y sexo.**

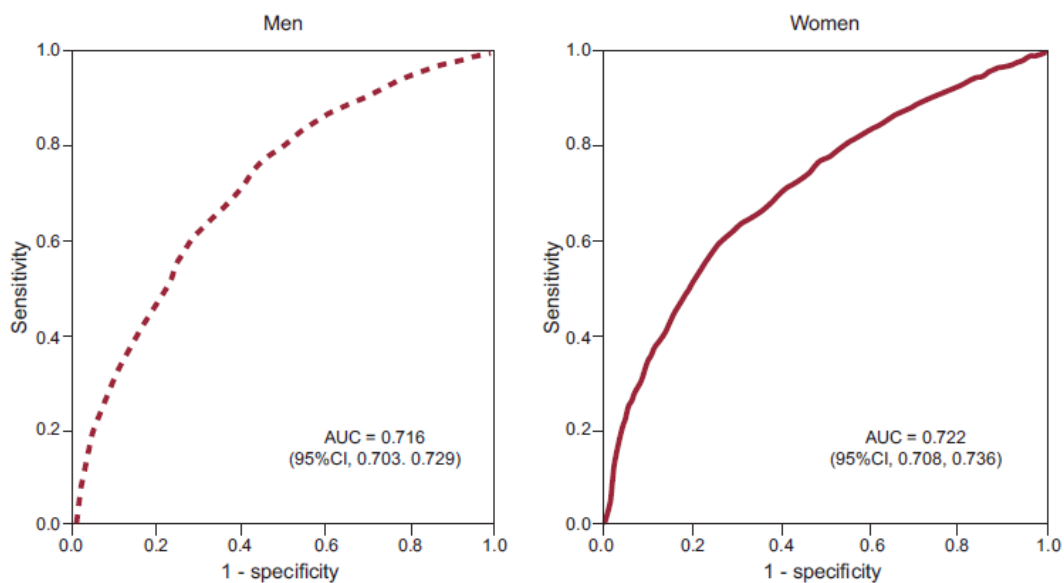


**P75:** percentil 75; **IMC:** índice de masa corporal.

El análisis de curvas ROC mostró que los puntos de corte de leptina que maximizan la sensibilidad y especificidad en la identificación de anormalidad cardiometabólica fueron de 6,45 ng/ml en varones (área bajo la curva 0,716; 71,4% de sensibilidad

(IC95%: 70,064 -73,748) y 60,2% de especificidad (IC95%:58,82- 62,32)) y de 23,75 ng/ml en mujeres (área bajo la curva 0,722; 72,3% de sensibilidad (IC95%: 70,404 - 74,413) y 58,7% de especificidad (IC95%: 56,96-60,07)) (**Figura 5**). Se calcularon también puntos de corte de leptina que maximizan la sensibilidad y especificidad en la identificación de síndrome metabólico. Estos fueron de 8,95 ng/ml en varones (área bajo la curva 0,768; (IC95%: 0,754-0,781) con 76,7% de sensibilidad y 65,7% de especificidad), y de 27,25 ng/ml en mujeres (área bajo la curva 0,748; (IC 95%: 0,732- 0,765)) con 74,7% de sensibilidad y 62,7 % de especificidad.

**Figura 5. Curvas ROC de leptina para identificar anormalidades cardiometabólicas en varones y mujeres.**



El valor de punto de corte de la leptina que maximiza la sensibilidad (S) y especificidad (E) es de 6,45 ng/ml para varones (área bajo la curva 0,716; 71,4% de sensibilidad y 60,2% de especificidad) y de 23,75 ng/ml para mujeres (área bajo la curva 0,722; 72,3% de sensibilidad y 58,7% de especificidad). ABC: área bajo la curva.

## DISCUSION

Este es el primer estudio de base poblacional que proporciona datos representativos de un país europeo sobre los niveles de referencia de leptinemia, por lo que facilita la interpretación de los resultados de la leptina en estudios clínicos y poblacionales. Se observan diferencias importantes por género en los niveles de leptina. La leptina estuvo directamente asociada con las medidas antropométricas, la insulinemia, el colesterol total y la PCR e inversamente asociada con la edad, el tabaquismo y la actividad física. Por último, la leptinemia tiene una sensibilidad y especificidad moderada para identificar la anormalidad cardiometabólica en ambos sexos.

Los únicos estudios de referencia a nivel nacional se han realizado en Estados Unidos (EEUU) a partir del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). En un análisis del NHANES de 1988-1994<sup>25</sup> se reportaron valores de leptinemia inferiores a los nuestros, lo que podría explicarse porque los datos norteamericanos son de hace 2 décadas cuando la prevalencia de obesidad era menor que la actual. Igualmente, Sierra-Johnson y cols,<sup>20</sup> reportaron cifras de leptina más bajas que las españolas con datos del estudio NHANES III, estableciendo como “leptina alta” la basada en el percentil 75, unas cifras >7,6 ng/dl en varones y 23,6 ng/dl en mujeres, que son igualmente inferiores a las obtenidas en nuestro estudio en el mismo percentil (14,3 ng/dl en varones y 37 ng/dl en mujeres).

Estudios más recientes en América del norte (1998-2009)<sup>5</sup> reportaron medias de leptina más altas que en nuestro estudio, lo cual puede deberse al aumento de la prevalencia de obesidad en EEUU. Por otra parte, las diferencias pueden estar condicionadas por diferencias étnicas, ya que la leptinemia es mayor en mujeres afroamericanas y menor en asiáticas<sup>27-29,31</sup>

Hasta donde sabemos, no hay estudios publicados que exploren la capacidad de la leptina para identificar anormalidad cardiometabólica, y nuestros resultados sugieren que la leptina podría ser útil para ello. La asociación de la leptina y otros marcadores de inflamación con el síndrome metabólico, la diabetes y la obesidad ha sido reportada en estudios recientes en España<sup>42</sup>. La prevalencia de anormalidad cardiometabólica reportada del 40,5% es mayor que la de síndrome metabólico descrita en España, sobre el 20 %<sup>43</sup>, lo cual puede deberse a la incorporación de la resistencia a la insulina y la PCR que amplía los criterios en relación con el síndrome metabólico solo.

En cuanto a la relación con la presión arterial, los estudios disponibles reportan que los niveles altos de leptina están asociados al desarrollo de hipertensión y a las cifras de presión arterial<sup>6, 7, 10-12</sup>. Nosotros encontramos una asociación global con la hipertensión en ambos sexos, que no se mantiene en el análisis multivariado, mientras que otros estudios reportan asociación solo en hombres<sup>11</sup> o solo en mujeres<sup>44</sup>. Dichas discrepancias podrían explicarse por la diferente metodología y por un sobreajuste de los modelos matemáticos que tratan a la obesidad como un confusor cuando posiblemente se comporte como una variable intermedia en el desarrollo de hipertensión. Algunos autores plantean que únicamente una randomización mendeliana podría mostrar que la leptina es un mediador de hipertensión<sup>45</sup>.

Nuestros resultados sobre la asociación de la leptina con marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular como PCR, y metabólicos como colesterol-LDL y la resistencia a la insulina son concordantes con estudios previos sobre el tema<sup>13, 27, 28</sup>. Cabe destacar que al igual que con la leptina, los niveles de insulino-resistencia son más altos en nuestra población que en poblaciones asiáticas<sup>27, 28</sup>.

En relación con la dieta, nuestros datos coinciden con el NHANES III<sup>46</sup>, donde no se encontró relación de los patrones de alimentación con la leptina, si bien se observó

mayor leptinemia en el grupo con más consumo de vegetales, donde se reportó menor consumo de calorías. Al igual que en este trabajo, otros estudios también han reportado que la leptina se asocia inversamente con el tabaquismo y la actividad física<sup>24, 47</sup>.

La asociación positiva de la leptina con las medidas antropométricas, la insulinemia, el colesterol y la PCR y la asociación inversa con las variables de edad y derivadas del estilo de vida como el tabaquismo y la actividad física son concordantes con lo descrito en estudios previos de base poblacional en diferentes ámbitos<sup>25-28</sup>

Como otros estudios realizados en población general, este estudio presenta algunas limitaciones. Primero, excluimos un 11% de la muestra al excluir los sujetos con información incompleta. Segundo, se puede haber infraestimado los valores de leptina, especialmente en población mayor, pues no se incluyó población institucionalizada, que suele tener edad avanzada y leptina elevada. Además, como en otras encuestas poblacionales, no puede excluirse cierto sesgo de selección, ya que la principal razón para no participar en el estudio fue la extracción de sangre. El porcentaje de respuesta global del estudio se encuentra entre los más altos de las encuestas similares realizadas en Europa<sup>48</sup>. Finalmente, tampoco se puede descartar cierto sesgo de selección al usar encuestas telefónicas, aunque se estima que cerca del 80 % de la población española tenía línea telefónica fija<sup>49</sup>.

En conclusión, este estudio reporta los niveles de referencia de leptina en la población general adulta española, observándose niveles de leptinemia mucho mayores en las mujeres que en los varones y diferentes asociaciones con variables biológicas y de estilos de vida, que podrían ayudar a explicar el diferente comportamiento de la obesidad como mediador de enfermedad cardiovascular. Además, la aceptable capacidad de la leptina para predecir anormalidad cardiometabólica y síndrome

metabólico en ambos sexos podría tener un interés futuro en la práctica clínica como indicador de riesgo cardiovascular global.

## REFERENCIAS

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372:425–32.
2. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 959-66.
3. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006; 368:666-78.
4. Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? *Lancet*. 2006; 368:624–5.
5. Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat and leptin. *PLoS One*. 2012; 7(4):e33308.
6. Grøntved A, Steene-Johannessen J, Kynde I, Franks PW, Helge JW, Froberg K, et al. Association between plasma leptin and blood pressure in two population-based samples of children and adolescents. *J Hypertens*. 2011; 29:1093-100.
7. Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension*. 2010; 56:623-8.
8. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension*. 2002; 39:496-501.
9. Machleidt F, Simon P, Krapalis AF, Hallschmid M, Lehnert H, Sayk F. Experimental hyperleptinemia acutely increases vasoconstrictory sympathetic nerve activity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:E491-6.
10. Kramer CK, von Mühlen D, Barrett-Connor E. Does leptin predict incident hypertension in older adults? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73:201-5.
11. Galletti F, D’Elia L, Barba G, Siani A, Cappuccio FP, Farinaro E, et al. High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men



independently of body mass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.*2008; 93:3922-6.

12. Asferg C, Mogelvang R, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen JS, Marott JL, et al. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am J Hypertens.*2010; 23:327-33.

13. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, Kelly A, Rumley A, et al. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis.*2007; 191:418-26.

14. Karakas M, Zierer A, Herder C, Baumert J, Meisinger C, Koenig W, et al. Leptin, adiponectin, their ratio and risk of Coronary Heart Disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984-2002. *Atherosclerosis.*2010; 209:220-5.

15. Liu J, Butler KR, Buxbaum SG, Sung JH, Campbell BW, Taylor HA. Leptinemia and its association with stroke and coronary heart disease in the Jackson Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf).*2010; 72:32-7.

16. Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, Roubenoff R, Benjamin EJ, Levy D, et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care.*2009; 32:612-6.

17. Söderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, Sjöström LG, Agren A, Johansson L, et al. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J Intern Med.*2004; 256:128-36.

18. Brennan AM, Li TY, Kelesidis I, Gavrila A, Hu FB, Mantzoros CS. Circulating leptin levels are not associated with cardiovascular morbidity and mortality in women with diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia.*2007; 50:1178-85.

19. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre-existing coronary heart disease: does leptin have a role? *J Am Coll Cardiol.*2011; 58:1870-7.

20. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Gami AS, SertKuniyoshi FH, Wolk R, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol.*2007; 100:234-9.

21. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, et al. Nutrient and food intake in relation to serum leptin concentration among young Japanese women. *Nutrition*.2007; 23:461-8.
22. Chu NF, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Dietary and lifestyle factors in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight men. *Int J Obes Relat Metab Disord*.2001; 25:106-14.
23. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CD, Nijpels G, Mooy J, et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population-based study. The Hoorn Study. *Diabetes Care*.1999; 22:1097-104.
24. Franks PW, Farooqi IS, Luan J, Wong MY, Halsall I, O'Rahilly S, et al. Does physical activity energy expenditure explain the between- individual variation in plasma leptin concentrations after adjusting for differences in body composition? *J Clin Endocrinol Metab*.2003; 88:3258-63.
25. Ruhl CE, Everhart JE, Ding J, Goodpaster BH, Kanaya AM, Simonsick EM, et al.; Health, Aging, and Body Composition Study. Serum leptin concentrations and body adipose measures in older black and white adults. *Am J Clin Nutr*.2004; 80:576-83.
26. Ruhl CE, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am J Clin Nutr*.2001; 74:295-301.
27. Zuo H, Shi Z, Yuan B, Dai Y, Wu G, Hussain A. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China. *PLoSOne*. 2013; 8:e54615.
28. Chiu FH, Chuang CH, Li WC, Weng YM, Fann WC, Lo HY, et al. The association of leptin and C-reactive protein with the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome score in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol*.2012; 11-40.
29. Cohen SS, Fowke JH, Cai Q, Buchowski MS, Signorello LB, Hargreaves MK, et al. Differences in the association between serum leptin levels and body mass index in black and white women: a report from the Southern Community Cohort Study. *Ann Nutr Metab*.2012; 60:90-7.

30. Andreasson AN, Undén AL, Elofsson S, Brismar K. Leptin and adiponectin: distribution and associations with cardiovascular risk factors in men and women of the general population. *Am J Hum Biol.* 2012; 24:595-601.
31. Khan UI, Wang D, Sowers MR, Mancuso P, Everson-Rose SA, Scherer PE, et al. Race-ethnic differences in adipokine levels: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Metabolism.* 2012; 61:1261-9.
32. Magni P, Liuzzi A, Ruscica M, Dozio E, Ferrario S, Bussi I, et al. Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62:189-96.
33. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, et al. Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA). *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64:876-82.
34. Kennedy ET, Ohls J, Carlso S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc.* 1995; 95:1103-8.
35. Wareham NJ, Jakes RW, Rennie KL, Schuit J, Mitchell J, Hennings S, et al. Validity and repeatability of a simple index derived from the short physical activity questionnaire used in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr.* 2003; 6:407-13.
36. Khaw KT, Jakes R, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N, et al. Work and leisure time physical activity assessed using a simple, pragmatic, validated questionnaire and incident cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk prospective population study. *Int J Epidemiol.* 2006; 35:1034-43.
37. EU Working Group "Sport and Health". EU Physical Activity Guidelines. 2008.
38. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34(28):2159-219.

39. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*.2009; 120:1640–5.
40. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*.1985; 28:412–19.
41. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008; 168:1617-24.
42. Fernández-Bergés D, Consuegra-Sánchez L, Peñafiel J, Cabrera de León A, Vila J, Félix-Redondo FJ, et al. Metabolic and Inflammatory Profiles of Biomarkers in Obesity, Metabolic Syndrome and Diabetes in a Mediterranean Population. DARIOS Inflammatory Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*.2014 (8):624-31.
43. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitude and management of metabolic syndrome in Spain in 2008-2010: the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67(5):367-73.
44. Ma D, Feitosa MF, Wilk JB, Laramie JM, Yu K, Leiendecker-Foster C, et al. Leptin is associated with blood pressure and hypertension in women from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Hypertension*.2009; 53:473-79.
45. Jeppesen J, Asferg C. Positive relationship between plasma leptin levels and hypertension from an epidemiological perspective. *Hypertension*.2010; 56:573-4
46. Ganji V, Kafai MR, McCarthy E. Serum leptin concentrations are not related to dietary patterns but are related to sex, age, body mass index, serum triacylglycerol, serum insulin, and plasma glucose in the US population. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;14: 6-3.

47. Donahue RP, Zimmet P, Bean JA, Decourten M, De Carlo Donahue RA, Collier G, et al. Cigarette smoking, alcohol use, and physical activity in relation to serum leptin levels in a multiethnic population: the Miami Community Health Study. *Ann Epidemiol.* 1999; 9:108–13.
48. Aromaa A, Koponen P, Tafforeau J, Vermeire C; HIS/HES Core Group. Evaluation of health interview surveys and health examination surveys in the European Union. *Eur J Public Health.* 2003; 13(3 Supl):67–72.
49. Encuesta sobre Equipamiento y Uso de Tecnologías de Información y Comunicación en los hogares 2010. Instituto nacional de Estadística (consultado el 30/07/2014). Disponible en [http://www.ine.es/inebmenu/mnu\\_tic.htm](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_tic.htm).

## CONCLUSIONES

- 1- Los pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular, atendidos en el ámbito de la atención primaria, presentan una mayor edad, morbilidad y tratamiento farmacológico, y un mejor control de presión arterial y lípidos que los hipertensos sin enfermedad cardiovascular atendidos en el mismo ámbito.
- 2- En estos mismos sujetos hipertensos con enfermedad cardiovascular, se observan apreciables diferencias de género en la prevalencia de los diversos tipos de enfermedad cardiovascular, en el tratamiento y en el logro de objetivos terapéuticos.
- 3-La enfermedad cardiovascular en los pacientes hipertensos, afecta a los hombres a una edad más temprana y presenta mayor carga de morbilidad y de factores de riesgo, y los objetivos terapéuticos obtenidos distan mucho de alcanzar los estándares deseables.
- 4- Las recomendaciones de las guías sobre uso de anticoagulantes orales, basados en la estratificación de riesgo mediante las escalas de riesgo, no se siguen de forma adecuada en el ámbito de la atención primaria. Solo algo más de la mitad de los pacientes susceptibles están anticoagulados y casi un tercio no toma ningún tratamiento antitrombótico.
- 5- Existen diferencias por género en el uso de la terapia antitrombótica. A los varones se les prescribe más anticoagulantes de forma global y existe mayor proporción de mujeres sin tratamiento antitrombótico o con antiagregantes, a pesar de que el riesgo de ictus, según la estratificación a través de las escalas de riesgo, es mayor en las mujeres.

**6-** La prevalencia de hipertensión resistente o de difícil control en Atención Primaria es del 9,9% en el total de los hipertensos y del 12,9% en los hipertensos tratados, lo cual es similar a las cifras reportadas por estudios observacionales previos, e inferior a las obtenidas en ensayos clínicos que oscilan entre 15-30%.

**7-** Uno de cada 4 pacientes con hipertensión resistente atendidos en atención primaria es mayor de 80 años, estando la hipertensión resistente en este grupo de edad significativamente asociada al sexo femenino, obesidad, diabetes, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica y enfermedad renal crónica

**8-** El 5,5% de los pacientes con hipertensión arterial resistente son menores de 50 años, estando en este grupo asociada al sexo masculino, la obesidad, el ictus y la enfermedad renal crónica.

**9-** El 50% de los pacientes mayores de 80 años con hipertensión arterial resistente tenían enfermedad cardiovascular asociada. Aunque la edad y el sexo son factores no modificables, las guías para el tratamiento de la hipertensión resistente deben tener en cuenta esta distribución y la prevalencia elevada de la ECV en los individuos muy ancianos, para evitar un posible exceso de tratamiento y efectos adversos.

**10-** Aproximadamente la mitad de los hipertensos mayores cuya presión arterial convencional no está controlada, realmente están controlados tras realizar una monitorización ambulatoria de la misma, independientemente de su estatus de tratamiento o resistencia al mismo. Esto sugiere reconsiderar las necesidades de tratamiento en estos numerosos grupos de hipertensos que presentan el fenómeno de bata blanca, quienes probablemente no necesitan iniciación o intensificación del mismo.

**11-** Se observan niveles de leptinemia mucho mayores en las mujeres que en los varones y diferentes asociaciones con variables biológicas y de estilos de vida, que podrían ayudar a explicar el diferente comportamiento de la obesidad como mediador de enfermedad cardiovascular y la diferente regulación del balance energético en ambos sexos. Estos resultados pueden facilitar la interpretación de los valores de leptinemia en estudios clínicos y poblacionales.

**12-** La leptina tiene sensibilidad y especificidad moderadas para identificar anormalidad cardiometabólica. La capacidad de la leptina para predecir anormalidad cardiometabólica y síndrome metabólico en ambos sexos podría tener un interés futuro en la práctica clínica como indicador de riesgo cardiovascular global.



## **ANEXO 1**

### **Publicaciones correspondientes a los trabajos 1 al 5**

1. Gijón-Conde T, Banegas JR. Cardiovascular disease in hypertension: gender differences in 100,000 clinical records. *Rev Clin Esp.* 2012 Feb; 212(2):55-62.
2. Gijón-Conde T, Graciani A, Banegas JR. Adequacy of antithrombotic therapy and gender differences in hypertensive patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2012 May 31; 157(2):310-1
3. Gijón-Conde T, Graciani A, Banegas JR. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6,292 patients in a primary health care setting. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014 Apr; 67(4):270-6.
4. Gijón-Conde T, Graciani A, López E, Guallar P, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on control of untreated, undertreated and resistant hypertension in older people in Spain. *J Am Med Dir Assoc* 2015 (en prensa).
5. Gijón-Conde T, Graciani A, Guallar-Castillón P, Aguilera MT, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Leptin Reference Values and Cutoffs for Identifying Cardiometabolic Abnormalities in the Spanish Population. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015 Jan 21. pii: S1885-5857(14)00460-5. doi:10.1016/j.rec.2014.08.015. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25618563.

## **ANEXO 2**

### **Editoriales sobre las publicaciones**

1. Coca A. [Cardiovascular disease based on gender: myths and evidence]. Rev Clin Esp. 2012 Feb; 212(2):81-3.
2. Redon J. Improving knowledge of arterial resistant hypertension: what is relevant? Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2014 Apr; 67(4):251-3.